UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1942 N° 26

THÈSE

présentée pour le Doctorat en médecine

par

Henriette-Marguerite SCHUHLER

Née à PARIS (Seine), le 14 Janvier 1907

Licenciée ès sciences physiques,
Boursière du Centre National de la Recherche Scientifique

LE PROBLÈME DE LA COLCHICINE

substance stathmocinetique en relation avec ses Propriétés Physico-Chimiques et Spectrales

Président : M. VLES

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
57, RUE BLATIN, 57
CLERMONT-FERRAND

UNIVERSITE DE STRASBOURG FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1942 N° 26

THÈSE

présentée pour le Doctorat en médecine

par

Henriette-Marguerite SCHUHLER

Née à PARIS (Seine), le 14 Janvier 1907

Licenciée ès sciences physiques,
Boursière du Centre National de la Recherche Scientifique

LE PROBLÈME DE LA COLCHICINE

substance stathmocinetique

en relation avec ses Propriétés Physico-Chimiques et Spectrales

Président : M. VLES

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
57, RUE BLATIN, 57
CLERMONT-FERRAND

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	A. Forster ✲ ✪ I.
Assesseur		P. Rohmer ✲ ✪ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM.	Ambard ✲ ✪ I.
Embryologie et Tératologie		Ancel ✲ ✪ I.
Clinique neurologique		Barré ✲ ✪ I.
Histologie		N.
Clinique O. R. L.		N.
Anatomie		Forster ✲ ✪ I.
Thérapeutique chirurgicale		Fontaine ✪ A.
Chimie biologique		Nicloux O. ✲ ✪ I.
Hygiène et Bactériologie		Oberling ✲ ✪ I.
Clinique dermatologique		Pautrier O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiâtrique		Pfersdorff ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique		Redslob ✲ ✪ I.
Clinique d'obstétrique et maladies des femmes.		Keller ✲ ✪ I.
Clinique infantile		Rohmer ✲ ✪ I.
Physiologie		N.
Pharmacologie et Médecine expérimentale		Schwartz ✪ I.
Médecine légale et Médecine sociale		Simonin ✲ ✪ A.
Hydrologie et Climatologie		Vaucher ✲ ✪ I.
Physique biologique		Vlès ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale B		Weiss ✲ ✪ A.
Clinique médicale A		N.
Anatomie pathologique		N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM.	Aron ✲ ✪ I.
Anatomie		Bellocq ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique		Géry ✪ I.
Clinique médicale A		Hanns O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiâtrique		Gelma ✪ I.

CHARGES DE COURS ET AGREGES

MM. Callot.	Klein.	MM. Humbert ✲ ✪ A.
Kayser ✪ A.	Reiss ✪ A.	Warter.
Romey O. ✲ ✪ A.	Sacrez.	Thivolle ✪ A.
Tulasne.	Ginglinger.	

CHARGE D'UN COURS COMPLEMENTAIRE

M. Roederer ✪ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. Chavigny C. ✲ ✪ I. M. Stolz ✲ ✪ I. M. Weill ✲ ✪ I.
M. Leriche O. ✲ ✪ I. M. Bouin ✲ ✪ I.

AGREGES LIBRES

M. Simon ✲ ✪ A. M. Kreiss ✪ A.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VLES

Professeur de Physique biologique
à la Faculté de Médecine de Stasbourg
Membre correspondant de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu me guider dans l'élaboration de cette thèse.

En tribut de reconnaissance pour l'accueil bienveillant que j'ai trouvé dans son Institut, et pour les conseils éclairés qu'il m'a constamment prodigués.

À Monsieur le Professeur SCHWARTZ

Professeur de Médecine expérimentale et de Pharmacologie
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Qui a bien voulu me faire l'honneur de juger ce travail.

En remerciement de la très grande bienveillance qu'il m'a toujours témoignée.

À Monsieur le Professeur ARON

Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Strasbourg

Qu'il trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mes plus vifs remerciements pour avoir bien voulu faire partie de mon jury de Thèse.

À Monsieur le Professeur REISS

Agrégé de Physique biologique
à la Faculté de Médecine de Strasbourg

En remerciements des excellents conseils que j'ai toujours trouvés auprès de lui.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543528_0041

PREFACE

Le présent travail porte sur quelques propriétés physico-chimiques de la colchicine — caractères électrochimiques et caractères spectraux dans l'ultra-violet — ainsi que sur l'action du pH de ces propriétés. Le sujet nous a été inspiré par notre Maître, Monsieur le Professeur Vlès, auquel nous adressons notre respectueuse gratitude pour le précieux enseignement qu'il a bien voulu nous donner. Cette étude entre dans le cadre d'une longue série de travaux entrepris à l'Institut de Physique biologique de la Faculté de Médecine de Strasbourg, sous la direction de Monsieur le Professeur Vlès, et portant sur les substances les plus diverses.

Nous voudrions remercier particulièrement M^lle^ le Docteur M. Gex, assistante au Laboratoire de Physique biologique de Strasbourg, qui, avec patience et dévouement, nous a initiée aux techniques de laboratoire ; ainsi que M. le Professeur agrégé P. Reiss et M^lle^ le Docteur G. Achard, assistante au Laboratoire de Physique biologique de Strasbourg, pour les bons conseils qu'ils n'ont cessé de nous prodiguer. Que nos camarades du Laboratoire soient assurés que nous garderons toujours le souvenir des années inoubliables passées ensemble à Strasbourg.

INTRODUCTION

Depuis les travaux de Dustin (1934), l'importance biologique de la colchicine s'est révélée considérable. La colchicine, alcaloïde du groupe de la morphine, est un poison caryoclassique. Il nous a semblé intéressant d'examiner les propriétés physico-chimiques de l'alcaloïde et de voir si ces propriétés cadrent avec ses caractères biologiques. Nous avons donc entrepris l'étude de quelques caractéristiques physico-chimiques de la colchicine : courbe de neutralisation, spectre ultraviolet et variation de ce spectre en fonction du pH.

Les techniques électriques et spectrophotométriques sont celles employées couramment à l'Institut de Physique biologique de Strasbourg ; nous les avons rappelées ainsi que les bases des calculs spectrophotométriques posées par Vlès.

Nous commencerons l'examen des caractères physico-chimiques de la colchicine par l'étude électrochimique de l'alcaloïde : la courbe de neutralisation, d'où on tire la courbe des coefficients-tampon. Ces courbes ne constituent pas uniquement une méthode commode d'exploration, elles peuvent aussi donner toute une série de renseignements sur la manière dont un corps se comporte dans l'échelle des pH. Elles aboutissent à la détermination de constantes de dissociation ou pK.

Une deuxième partie sera consacrée à l'étude spectrale de la colchicine : le spectre ultraviolet et sa variation en fonction du pH. La colchicine possédant un noyau qu'on peut considérer comme apparenté au phénanthrène et s'étant montrée, au point de vue spectral, beaucoup plus proche de ce corps que des alcaloïdes de son groupe, nous avons réalisé, à titre comparatif, les spectres ultraviolets du phénanthrène et d'un de ses dérivés, la phénanthrène-quinone.

D'autre part, l'analogie des spectres ultraviolets de la colchicine et de certains carbures à noyau anthracénique ou pyrénique nous a conduit à un rapprochement fort suggestif entre la colchicine et les carbures cancérigènes, rapprochement qui s'est confirmé par la comparaison des propriétés biologiques de ces corps. A cet effet, notre travail est précédé d'une courte étude bibliographique sur les caractères biologiques de la colchicine.

PREMIERE PARTIE

ETUDE BIOLOGIQUE DE LA COLCHICINE

Nous résumerons, avant tout, l'état des connaissances actuelles sur les propriétés biologiques de la colchicine ; nous commencerons par l'examen de la constitution chimique de l'alcaloïde et de sa toxicité ; après un bref exposé des propriétés pharmacodynamiques de la colchicine, nous insisterons particulièrement sur ses propriétés caryoclasiques et leurs applications en Biologie générale.

I. — NATURE CHIMIQUE DE LA COLCHICINE

Le Colchique, dont la variété la plus commune est le *Colchicum autumnale* L., contient un alcaloïde très toxique, la colchicine.

Les propriétés toxiques du Colchique sont connues depuis la plus haute antiquité. Le colchique est l' « éphémère » de Galien, Discoride, Pline, l' « hermodacte » des médecins byzantins, le « souredjan » des Arabes (Brun-Delpeuch). Il figurait dans les médicaments complexes du Moyen Age.

Mais le principe actif du Colchique n'a été isolé, pour la première fois, qu'en 1820, par Pelletier et Caventou qui le considéraient comme identique à la vératrine. Geiger et Hesse, en 1833, démontrent l'existence propre de l'alcaloïde et l'appellent « colchicine ».

La nature chimique de la colchicine ne fut connue que beau-

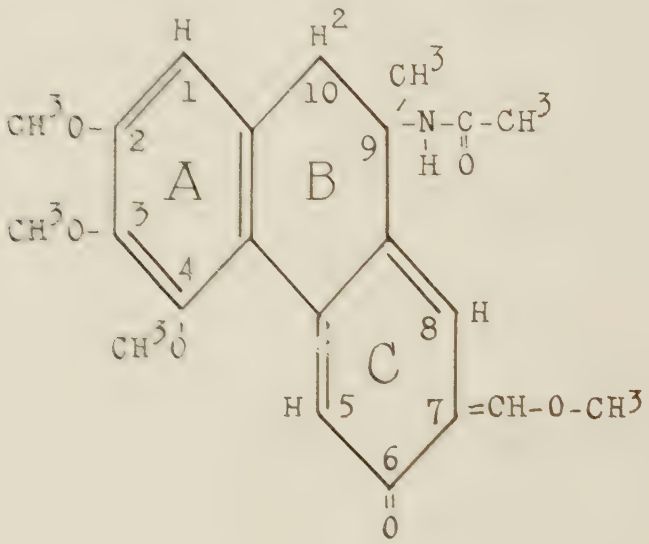
coup plus tard, grâce aux travaux de ZEISEL (1886-1888), qui a donné sa composition centésimale et mis en évidence certaines fonctions

$$(O - CH^3)^3$$

$$C^{15}\,H^9 \diagdown$$

$$COOCH^3$$

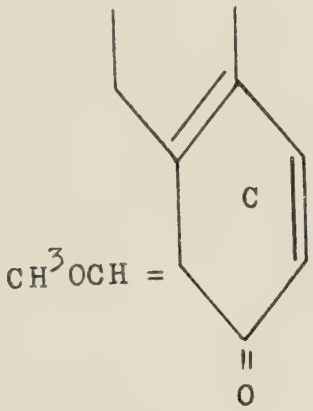
WINDAUS a montré que, par dégradation, la colchicine donne du triméthoxy-phénanthrène, et la rattache au noyau phénanthrénique. La formule actuellement adoptée pour l'alcaloïde est celle de WINDAUS (1924) (128) :



Cette formule n'est pas en accord avec les données admises par WINDAUS. Mais seule la constitution des noyaux A et B est nettement définie, celle de C semble sujette à des remaniements. Dans le but de préciser la nature et la place des substituants du noyau C, les auteurs, après WINDAUS, ont préparé des dérivés de la colchicine.

L'hydrogénation de la colchicine et ses premiers termes d'hydrolyse ont été étudiés par BURSIAN (1938) (31) qui a exa-

miné en outre les spectres ultraviolets de la colchicine et certains de ses produits de transformation : la colchicéine et le N-acétyl-colchinol-méthyl-éther. Bursian propose pour C la constitution suivante :



D'après cet auteur, la forte absorption ultraviolette de la colchicine entre $\lambda 300$ et $\lambda 400$ mμ semblerait en faveur d'un système de doubles liaisons conjuguées.

Par l'étude de l'acide méthoxydo-phtalique, Grewe (65) arrive aux mêmes conclusions que Bursian. Enfin, plus récemment (1940), Cohen, Cook et Roe (36), puis Cook et Engel (38), considérant des produits de dégradation de la colchicine tels que le colchinol-méthyl-éther et un carbinol, se sont attachés à discuter la constitution du noyau B.

Au point de vue chimique, la colchicine est une base faible ; les acides et les bases la dissolvent également bien. Les sels sont peu stables. La colchicine est lévogyre en solution alcoolique, plus soluble dans l'eau à froid qu'à chaud, très soluble dans l'alcool, le chloroforme, peu dans l'éther ; sa saveur est amère et persistante.

II. — TOXICITE DE LA COLCHICINE

La colchicine est un poison très violent ; elle provoque une intoxication du type cholériforme. D'après Rabuteau, la colchicine se range parmi les poisons du système nerveux. Les lésions trouvées à l'autopsie sont diffuses et peu typiques (74).

Chez l'Homme, la dose toxique est de 7 à 8 cg. L'action n'est pas immédiate, les premiers accidents commencent environ trois heures après l'absorption de l'alcaloïde. La colchicine provoque une intoxication de tout l'organisme. L'empoisonnement se manifeste, chez l'Homme, par des accidents de gastro-entérite aigüe : douleurs épigastriques violentes, vomissements parfois sanglants, coliques et diarrhée, soif intense ; des troubles du système nerveux : prostration excessive et céphalée, sueurs froides, collapsus et mydriase ; une atteinte des systèmes circulatoire et respiratoire : pouls petit et irrégulier, cyanose, bradypnée — et une oligurie ou même une anurie. La conscience est gardée très longtemps ; à la fin, le malade entre dans le coma et meurt par asphyxie.

A l'autopsie, les lésions n'ont rien de caractéristique. La muqueuse intestinale et surtout celle du duodénum est ramollie et injectée ; quelquefois, il n'y a même pas de lésions appréciables. Le cerveau et la moëlle sont congestionnés ; le cœur contient du sang noir, liquide. La muqueuse de la vessie est parfois injectée ; les reins sont œdématiés (Ogier) (99). Chez le Chien, le Chat, Mairet et Combemale (88) notent une congestion générale des viscères, des hémorragies au niveau du foie, de la vésicule et des séreuses. Les épiphyses et la moëlle osseuse sont congestionnées.

La question de la localisation de la colchicine n'est pas encore élucidée. D'après Laborde et Houdé, la colchicine se localise dans le foie, le pancréas, la rate ; le cœur et le sang n'en contiennent pas et on a peine à retrouver l'alcaloïde dans les reins et plus difficilement dans le foie.

III. — ORIGINE DE LA TOXICITE DE LA COLCHICINE

Ce n'est pas la colchicine qui serait toxique, mais un de ses dérivés : l'oxydicolchine $(C^{22}\ H^{24}\ O^{6}\ N)^{2}\ O$.

On sait que la colchicine est très altérable ; l'air et la lumière la transforment en oxydicolchine très toxique. Il faut préparer ses solutions immédiatement avant l'emploi, car sa simple mise en solution l'hyrolyse et l'oxyde aussi en oxy-di colchicine. La toxicité de la colchicine serait dûe à cette transformation.

En effet, les animaux à sang chaud, qui sont capables de

l'oxyder, sont très sensibles à son action ; les animaux jeunes et les petits animaux, où les oxydations sont très actives, sont intoxiqués avec des doses très faibles de colchicine. De tous les homéothermes, la Vache et la Chèvre sont les moins atteints par l'alcaloïde, alors que le Cobaye y réagit très violemment (Fuhner) (58). Par contre, la Grenouille, qui n'oxyde pas la colchicine, y est réfractaire, mais non pas à l'oxydicolchine en nature. L'animal devient sensible à la colchicine quand on le chauffe (Jacobi et Schmiedeberg). Ainsi, une Grenouille normale, à 10°, supporte 50 mg de colchicine ; placée dans un thermostat à 32°, elle est tuée par 1 mg de substance (Fuhner) (58). L'élimination étant très lente, une Grenouille, traitée à froid par la colchicine, meurt si, trois semaines après la dernière injection, on la place dans un thermostat à 32° (Fuhner) (58).

IV. — PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA COLCHICINE

La colchicine est active quelque soit son mode d'administration : ingestion, voies intraveineuse, musculaire, hypodermique intrapéritonéale, transcutanée. Une injection hypodermique semble moins active qu'une injection intraveineuse, mais plus efficace que l'ingestion. Le temps d'incubation, de quelques heures en général, semble indépendant de la dose, mais varie avec la voie de pénétration. L'action toxique est plus rapide par voie hypodermique que *per os* (Mairet et Combemale (88). Chez le Chat, on obtient l'arrêt de la respiration une heure après une injection cérébrale (Dixon).

Il n'y a pas d'accoutumance. Administrées à des intervalles suffisamment courts, les doses semblent se cumuler, car l'élimination est très lente. Des doses toxiques faibles chez le chien ou le Chat (0,00016 par kilo d'animal) tuent l'animal en cinq jours (Mairet et Combemale) (88). L'élimination se fait principalement par le rein.

La dose thérapeutique est, chez l'Homme, de 1 à 3 mg par jour. Le mécanisme d'action est inconnu. Il est indispensable de surveiller de très près l'action du médicament, en raison de sa toxicité.

Nous allons maintenant étudier l'action de doses de colchicine très inférieures à la dose mortelle. L'alcaloïde produit alors un certain nombre d'effets toxiques que nous passerons rapi-

dement en revue. Tous les organes sont touchés : appareil digestif, muscles lisses et striés, système nerveux, système circulatoire et sang, système respiratoire ; le métabolisme général semble également affecté. De plus, sur les tissus, la colchicine possède la propriété remarquable, sur laquelle nous insisterons plus loin, de provoquer « l'entrée en division des cellules à potentialité de blastes » (Dustin), propriété justifiant l'utilisation de la colchicine en Biologie qui, on le sait, a dépassé de beaucoup son utilisation thérapeutique.

a) **Tube digestif.** — La colchicine produit des vomissements et une diarrhée abondante ; ceci par une vasodilatation des capillaires de l'intestin provoquant un flux diarrhéique important (Richaud et Hazard) (103).

b) **Fibres musculaires.** — Au point d'une injection hypodermique de colchicine, on observe une anesthésie locale et une fibrillation musculaire et, chez la Grenouille, un véritable tétanos analogue à celui de la strychnine.

La colchicine produit une excitation vagomimétique des fibres musculaires lisses (Dixon et Malden) ; elle augmente le tonus des fibres lisses de la rate, de l'utérus et des bronchioles des Amphibiens (Delcourt) (38). Sur la fibre striée, l'action de la colchicine rappelle celle de la vératrine : contraction fibrillaire, action contractuante prolongée (Richaud et Hazard) (105).

c) **Système nerveux.** — A dose toxique seulement, la colchicine est un poison du système nerveux central (Dixon et Malden) ; elle atteint les centres bulbaires.

La colchicine renforce les effets moteurs et inhibiteurs de l'adrénaline (Hamet) (67), Busquet (32). Elle provoque l'hyperplasie surrénalienne ; la surrénalectomie supprime l'involution thymique et lymphatique produite par l'alcaloïde (Leblond et Segal) (81).

La colchicine exerce une action inhibitrice sur l'intestin et l'utérus qui peut être due, soit à une excitation de l'innervation parasympathique, soit à une inhibition des éléments nerveux appartenant au système des ganglions mésentériques, ou à une simple parésie du système parasympathique moteur (Jacobson) (73).

La colchicine possède une affinité certaine pour le système

nerveux autonome du cœur et peut-être aussi pour les cellules musculaires elles-mêmes. Elle paralyse les organes nerveux terminaux parasympathiques moteurs du cœur (Jacobson) (72). L'action de la colchicine sur le cœur isolé est toujours réversible par lavage, même répétée plusieurs fois. A la longue, cependant, elle produit une arythmie avec disparition des groupes des contractions ventriculaires et une activité défectueuse (Jacobson) (71). Chez l'animal intoxiqué, le cœur meurt en dernier, après paralysie du système nerveux et des muscles squelettiques (Rossbach) (106). A dose thérapeutique, chez l'Homme, l'action circulatoire est nulle.

d) **Sang.** — Sous l'influence de la colchicine, le sang subit de profondes modifications. Le temps de coagulation diminue (Coleman) et, pourtant, le nombre des plaquettes diminue aussi. De plus, quelques heures après l'administration de colchicine, on observe une leucopémie fugace primitive, suivie d'une forte hyperleucocytose myéloïde, avec mise en circulation de cellules sanguines immatures (Dixon et Malden, 1908) (44). L'hyperleucocytose dure huit jours et présente des oscillations journalières à minimum matinal. En outre, l'animal acquiert des propriétés anti-inflammatoires nettement caractérisées (Beck, 1932). Après une injection à l'Homme, Levison (1931) ne constate aucune action excitatrice sur la moelle osseuse, pour autant qu'il puisse en juger sur la composition du sang. Lits (1934) (86) reprend les expériences sur la Souris : l'hyperleucocytose atteint son maximum vers la septième heure et redevient normale à la fin du premier jour ; la courbe des polynucléaires indiquant une forte prédominance myéloïde, suit à peu près celle de la leucocytose jusque vers la dix-neuvième heure ; à ce moment, s'installe une franche polynucléose qui persiste longtemps. Tout se passe donc comme si la colchicine provoquait une excitation de la moelle osseuse.

e) **Système respiratoire.** — Le système respiratoire est aussi atteint par la colchicine ; le volume respiratoire augmente d'abord, puis diminue en même temps que la fréquence (Jacobi).

f) **Métabolisme.** — L'action de la colchicine sur le métabolisme a été étudiée par de nombreux auteurs ; voici, en résumé, le résultat de leurs recherches.

Le rôle de la colchicine dans les processus généraux d'assimilation et de désassimilation est encore discuté ; pour les uns, l'urée et l'acide urique du sang diminuent en augmentant dans l'urine (Mairet et Combemale) (88) ; pour d'autres, au contraire, l'urée et l'acide urique urinaires baissent ou ne sont pas changés (Lits). On admet, en général, que le taux de l'acidité totale urinaire baisse sous l'influence de la colchicine qui empêcherait l'accumulation d'urée et d'acide urique dans le sang.

La colchicine provoque la baisse de la réserve alcaline (Lits) et de la glycémie.

Les cellules du foie de l'Axolotl, une heure après une injection de colchicine, présentent une augmentation brusque de la surcharge en graisses neutres (Delcourt) (39) ; vingt-six heures après, les cellules sont à nouveau normales.

Dans les cultures de tissus, la colchicine, comme le glutation, déclenche l'oxydation des lipides (J. et A. Verne et Soubiran) (120).

La colchicine intervient dans les oxydo-réductions cellulaires (Gal) ; elle inhibe les déshydrogénases lactiques du foie du Rat. A ce propos, notons que les carbures cancérigènes retardent la décomposition de l'acide lactique (Boyland) en agissant sur le coferment des déshydrogénases lactiques du foie du Rat. Ce rapprochement entre la colchicine et des corps de nature chimique très différente d'elle-même est intéressant, car les carbures cancérigènes possèdent un noyau phénanthrène.

V. — ACTION DE LA COLCHICINE SUR LES TISSUS REACTION COLCHICINIQUE

Après ce bref aperçu sur le rôle joué par la colchicine sur le métabolisme, nous allons aborder l'action de l'alcaloïde sur les tissus, action qui justifie l'intérêt biologique de la colchicine. Les travaux de Dustin dominent cette étude.

a) **Propriétés caryoclasiques de la colchicine.** — Le premier, Dustin a montré que certaines substances chimiques provoquent « des destructions nucléaires rapides, intenses, à localisation bien précise » ; ce sont les *poisons caryoclasiques*. Ces poisons peuvent se classer en deux groupes (52-53) : ceux du type *trypaflavine* (grand nombre de colorants

d'aniline ou d'acridine, benzols, diphénols, Hg, I, Zn...) dont l'action caryoclasique est précédée ou accompagnée d'une inhibition très marquée de la caryocinèse ; ceux du type *As* et *cacodylates*, où l'action caryoclasique est précédée d'une excitation très violente à la division des cellules des zones germinatives. La colchicine est un poison caryoclasique et se range dans le deuxième groupe, mais elle est beaucoup plus active que les cacodylates : 1/40 de mg de colchicine produit la même action que 30 mg de cacodylate de sodium.

L'influence de la colchicine sur la division cellulaire a été mise en évidence pour la première fois par Dustin (52-53). Introduite à des doses suffisantes (1/40 mg pour une Souris de 20 gr.), la colchicine provoque dans les heures suivantes — de quatre à vingt-quatre heures — des destructions nucléaires intenses, précédées d'excitation très violente à la mitose des cellules en voie de division. Ces mitoses s'accumulent en nombre considérable ; elles sont anormales, le fuseau, agent principal de la cinèse, est profondément altéré. La division reste bloquée à la métaphase ; elle peut, après un repos plus ou moins prolongé, poursuivre une évolution normale ou, le plus souvent, aboutir à la cytolyse ou à la reconstruction d'un noyau monstrueux, polyploïdique. Les zones germinatives sont seules atteintes : corticale thymique, centres germinatifs lymphoïdes, zone proliféatrice des glandes de Lieberkühn, plaques de Peyer... Ces cinèses qui, violemment excitées, s'arrêtent à un de leurs stades principaux, la métaphase, sont appelées « divisions stathmocinétiques » ou encore « divisions colchiciniques » (Dustin) (52-53).

La réaction colchicinique semble très générale, elle n'est pas limitée aux tissus animaux, on la retrouve chez les plantes.

b) **Action sur les végétaux.** — L'action de la colchicine sur les végétaux, montrée pour la première fois par Dustin et ses collaborateurs (1937) (56), a été étudiée par Blakeslee, Nebel, Levan ; en France par P. et N. Gavaudan (59-69), Mangenot (88-89), Porjakinsky, et, en Roumanie, par Kobozieff, Solacolu, Constantinesco (111).

Cette action s'étudie de multiples façons : on peut plonger la racine dans la solution colchicinée ou arroser la plante avec cette solution ; on peut aussi faire germer des graines qui ont été immergées dans la colchicine ; certains auteurs enfin, surtout pour étudier l'action de l'alcaloïde sur les tumeurs végétales, appliquent une pommade de lanoline et de colchicine.

On observe alors une hypertrophie bulbeuse très marquée de la racine, siégeant au-dessus de la pointe méristématique ; la croissance s'arrête. Les zones germinatives de la racine, le méristème apical et les ébauches radicellaires présentent des cinèses atypiques, par défaut de fonctionnement de l'appareil achromatique ; les mitoses sont suspendues à la métaphase.

c) **Mécanisme d'action de la mitose colchicinique.** — L'accord n'est pas unanime sur le mécanisme d'action de la mitose colchicinique. Pour Dustin et ses élèves, la colchicine a un pouvoir excitomitotique considérable, suivi d'un effet inhibiteur secondaire, à la métaphase ; Clearkin (35), Ludford, Nebel (97), Levan (83), Brues (25) pensent que la colchicine n'augmente le nombre de métaphases que par bloquage des cinèses à ce stade. Gavaudan (59), Mangenot (87) arrivent aux mêmes conclusions : il n'y aurait pas une explosion de mitoses, ni même une augmentation de leur nombre. Enfin, plus récemment, Bureau et Vilter (29-30) ont affirmé que la colchicine est dépourvue de tout pouvoir de stimulation de la division animale ; elle devrait être considérée comme une substance inhibitrice de la division cellulaire indirecte. Il s'agirait, selon ces auteurs, d'un poison caryotrope dont l'action essentielle paraît être d'empêcher la différenciation de la figure achromatique.

VI. — MALFORMATIONS DUES A LA COLCHICINE : STROPHOSOMIE, POLYPLOIDIE

Une des conséquences les plus curieuses de l'action toxique de la colchicine sur la division cellulaire est la production, par cet alcaloïde, de la strophosomie (1) des animaux et de la polyphoïdie végétale.

La colchicine semble être, en effet, une des substances les plus actives pour provoquer des anomalies dans le développement des animaux et des plantes (P. Angel et M^me^ Lallemand) (4, 5, 6, 7, 8, 77, 78).

G. Angel (3) a obtenu, avec cet alcaloïde, la strophosomie chez le Poulet, phénomène qui n'avait jamais été constaté jus-

(1) La strophosomie est une malformation caractérisée par une éventration totale, mettant à nu tous les organes du thorax et de l'abdomen ; les membres supérieurs et inférieurs sont retournés et reposent sur le dos de l'animal.

que-là ; ces monstres n'apparaissent plus si on remplace la colchicine par le phénanthrène ou des corps qui en dérivent (Awad) (12).

En Amérique, Keppel (75), Paff (100), Watermann (124) ; en France, Dodel et Dasturgue (45), L. Arwy et Caridroit (10-11) et d'autres ont constaté des modifications du développement sous l'influence de la colchicine.

Dans le domaine végétal, Blakeslee (21-22) et ses collaborateurs ont montré qu'il était possible, au moyen d'applications de colchicine, de provoquer chez de nombreuses plantes à fleurs le développement de rameaux et d'individus polyploïdes. Bates (18-19), Levan (84-85), Dorsey (47), Dermen (40-41), Mirov (95), Simonet (109-110-111), Levan (104), Nebel (97-107), Piettre (101-102) et Beasly (20), Bungo (28), Constantin (37), Donadalle (46), Fremdsen (57), Garrigues (62), Geitler (63), Glotov (64), Kostoff (76), Lapin (79). Matsumara (93), Mendes (94), Myens (96), Piettre, Rasmusson et Levan (104), Ruttle et Nebel (107), Rybin (108), Smith (112), Straub (115), Tang (116), Thom (117), Thompson (118), Weichsel (125), Werner (126-127) ont signalé des anomalies et des mutations polyploïdes. La lignée germinale peut être touchée et transmettre les mutations obtenues qui deviennent héréditaires (Simonet) (109).

Par contre, la colchicine semble sans effet chez les organismes inférieurs tels que les Levures et les Bactéries (Vandendries et Gavaudan) (119). Cependant, Obaton (98) a signalé une stimulation de la division bactérienne chez *Photobacterium phosphoreum*.

VII. — APPLICATIONS DE LA REACTION COLCHICINIQUE

Les applications de la réaction colchicinique apparaissent nombreuses. En effet, la colchicine, réactif de l'imminence caryocinétique (51), est capable de provoquer brutalement des cinèses dans les éléments se trouvant en potentialité mitotique; elle accélère ainsi, pour le bloquer aussitôt après, un phénomène physiologique lent et progressif. Elle permet donc d'étudier certains domaines de la Pathologie générale qui histologiquement sont peu nets et peuvent échapper aux procédés ordinaires d'investigation, comme le mécanisme des sécrétions hormonales, les phénomènes de régénération cellulaire, de cicatrisation, de néoplasie

a) **Sécrétions hormonales.** — Beaucoup d'hormones excitent d'une manière élective la croissance de certains tissus ou de certains organes. Mais les phénomènes sont souvent difficiles à apprécier : ils sont trop lents, manquent de précision, enfin certaines glandes donnent peu de signes histologiques d'activité - c'est le cas des parathyroïdes. Partout où l'hormone aura mis les cellules en imminence caryocinétique, la colchicine provoquera des amas souvent considérables de divisions colchiciniques.

Les premiers documents histologiques relatifs à cette méthode ont été apportés en 1937 par Allen et ses collaborateurs (Leblond, Smith, Gardners, Rogers...) (1-81). Bastenie et Zylberszac ont appliqué la réaction à l'étude de l'action stimulante de l'hormone thyréotrope sur la thyroïde (13), de l'extrait antéhypophysaire sur la muqueuse utérine (15), de la testostérone sur l'épididyme (14), de la folliculine et de la progestérone sur l'appareil génital des animaux castrés (16). Martins (92), Leblond (80), Havas (70), ont continué ces études. Partout la colchicine s'est montrée un procédé pratique et fidèle de détection de l'activité des hormones.

b) **Pathologie générale.** — Dustin a posé le principe de la méthode. En effet, observant les kystes vermineux du foie d'une Souris sacrifiée après des injections de colchicine, Dustin (51) voit, dans le tissu de réaction fibrogranulomateux qui entoure le kyste, une zone bien délimitée sensible à la colchicine. Dustin et Chodowski (55) montrent, à l'aide de la colchicine, la sucession des phénomènes qui se passent autour d'une substance étrangère injectée sous la peau ou d'une plaie cutanée : entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure, on observe une vive sensibilisation des cellules endothéliales des petits capillaires à l'action de la colchicine. Les histiocytes qui infiltrent la région de réaction subissent de nombreuses divisions stathmocinétiques ; les fibroblastes ne réagissent pas. On peut étudier ainsi les réactions inflammatoires et cicatricielles et les phénomènes de réaction et de régération cellulaire (Carnot et May (33). Brues (25)).

c) **Cancer.** — La réaction colchicinique est précieuse pour l'étude des phénomènes de cancérologie (Dustin) (48). La cellule cancéreuse se montre réfractaire aux substances inhibitrices de la mitose (trypaflavine) et très sensible aux agents excitateurs

comme le cacodylate (Dustin et Grégoire) (54) ; elle se comporte donc comme un blaste dont l'activité est permanente. La réaction stathmocinétique peut montrer à quel moment une cellule normale, peu sensible aux excitations mitotiques, devient hyperréceptive et, inversement, s'il est possible, avec une thérapeutique appropriée, de faire perdre à cette cellule son caractère de néoplasie (Dustin). De plus, la colchicine provoque, dans les tumeurs greffées, des hémorragies (Boyland) et une formidable explosion de mitoses qui, pour la plupart, évoluent vers la pycnose et la cytolyse. La colchicine permettrait ainsi de suivre et peut-être même d'arrêter l'évolution d'un cancer.

Amoroso (2) traite par la colchicine les tumeurs chez la Souris et le Lapin ; Peyron (103) obtient la guérison complète du papillome de Shope du Lapin ; Boyland (23), Brues (26), Guyer (65), Dittmar (43), Higbee (71) constatent l'influence inhibitrice de la colchicine sur les tumeurs. On aperçoit immédiatement l'intérêt non seulement spéculatif, mais aussi pratique, de ces phénomènes ; la colchicine, mal tolérée par l'Homme, ne peut actuellement s'employer en thérapeutique humaine à l'état pur ; mais, dès maintenant, on pourrait concevoir la possibilité d'une véritable thérapeutique chimique du cancer (Dustin) (49-50).

Dans le domaine végétal, Havas (67-68-69), Dermen (41), Brown (24), Solacolu et Constantinesco (114) ont montré l'action de la colchicine sur les tumeurs des plantes. Par traitement local, il y aurait des cas fréquents d'inhibition et même de nécrose des tumeurs ; il ne semble pas qu'il y ait, de la part de la colchicine, une action préventive (Brown). L'arrêt du développement de la tumeur et la nécrose seraient dûs à l'apparition d'un méristème isolant subérifié qui interrompt la continuité biologique entre la tumeur et la plante (Solacolu).

VIII. — MODE D'ACTION DE LA COLCHICINE

On s'est demandé quels sont les groupements qui, dans la colchicine, sont porteurs des propriétés pharmacodynamiques et caryoclasiques de l'alcaloïde.

Brues et Cohen (1936) (26), considérant les effets de la colchicine et de quelques-uns de ses dérivés : colchicine, octohydrocolchicine, colchinol-méthyl-éther, etc., montrent qu'aucun groupe latéral n'est indispensable.

Plus récemment, LETTRE (1940) (82) a étudié l'action, sur les cultures de tissus et les tumeurs d'ascite, de certains dérivés de la colchicine (colchicéine, désacétyl, colchicine et colchicéine et leurs stéréoisomères), et des produits synthétiques plus simples (mescaline, hydrocolchicine). L'efficacité serait dûe à la coexistence des deux groupements aminé et oxyméthylénique, à condition qu'ils ne soient pas libres, l'atome de N étant séparé par deux atomes de C de l'anneau benzénique qui porte le groupement méthoxylé (noyau C). Le squelette fondamental serait : noyau benzénique —C—C—N=, avec, au C voisin de N, un noyau benzénique ou une autre substitution volumineuse. Les poisons mitotiques apparaissent donc comme des dérivés des βphényl-éthylamines sympathicomimétiques (groupe de l'adrénaline).

IX. — CONCLUSION

La colchicine est donc un poison universel ; elle attaque presque tous les organismes où elle atteint tous les systèmes.

Ses propriétés toxicologiques sont connues depuis longtemps. En outre, la colchicine arrête la croissance ou l'inhibe en y introduisant des anomalies du développement : monstres strophosomes et polyploïdie végétale.

En Biologie, elle constitue un précieux réactif de la cinèse et, à ce titre, permet d'aborder certains problèmes relatifs au déterminisme de la division cellulaire. Enfin, grâce à la colchicine, on pourrait espérer une voie de recherche pour une thérapeutique chimique du cancer.

Il est impossible de savoir maintenant si les actions pharmacologiques sont dûes aux propriétés caryoclasiques ou s'il y a action superposée.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA COLCHICINE

L'étude physico-chimique de la colchicine aura pour but de déterminer les territoires de stabilité moléculaire de l'alcaloïde dans l'échelle des pH.

Elle comprend deux parties :

1° L'étude électrochimique, aboutissant à la détermination de la courbe des coefficients-tampon de la colchicine.

2° L'étude spectrale : spectres ultraviolets de la colchicine, du phénanthrène et de la pénanthrène-quinone, et variation de l'absorption ultraviolette de la colchicine en fonction du pH et du temps.

I. — Territoires de stabilité des molécules dans l'échelle des pH.

On sait qu'en solution, une molécule organique ou minérale ne reste en général pas identique à elle-même quand on change les propriétés physico-chimiques du milieu et, en particulier, le pH de celui-ci. Il semble, en effet, que, dans l'échelle des pH, la constitution d'une molécule passe par une série d'états dont on peut fixer les limites de stabilité. A la suite des travaux de Loeb, établissant que les variations des propriétés physico-chimiques des ampholytes protéiques sont liées au pH, et en vue d'étudier les rapports entre la constitution moléculaire des corps et le pH, des recherches ont été entreprises, depuis une vingtaine d'an-

nées, à l'Institut de Physique biologique de Strasbourg, sur les propriétés physico-chimiques des corps dissous : pouvoir rotatoire, et surtout absorption ultraviolette.

Le pouvoir rotatoire d'un électrolyte actif en solution aqueuse dépend du pH de la solution. Darmois (1924) (131), Mlle Liquier (1924) (149) ont signalé la sensibilité du pouvoir rotatoire à la réaction du milieu ; Vlès et Vellinger (1925-1926) étudient systématiquement en fonction du pH l'activité optique de la gélatine (174) de l'acide tartrique (75-79-80), puis Vellinger (1926-1927) celle de la pilocarpine, de l'acide aspartique (159), de la glucosamine (160) et de l'acide malique (161). Mlle Liquier (1925-1927) (41-42) retrouve des faits équivalents avec des bases actives (quinine, asparagine). Enfin, plus récemment (1933-1936), les travaux de Lapp et de ses élèves confirment et étendent les faits pour la quinine (Lapp) (146-147), la spartéine (Lapp et Zalc) (147), la cocaïne (Lévy) (148), la strychnine, la brucine, la pilocarpine (Julien) (29), la morphine (Ragaey 1942), etc.

A la même époque, une série de recherches sur les propriétés optiques des indicateurs colorés commencèrent à Strasbourg, sous la direction de Vlès. Dans une étude sur la spectrométrie, dans le visible des indicateurs de pH, Vlès (1925-1926) avait montré que l'étude du rapport φ en fonction du pH,

$$\varphi = \frac{\text{col } I/I_0\ \lambda_1}{\text{col } I/I_0\ \lambda_2}$$

des absorptions prises sur deux longueurs d'onde différentes permet de classer ces indicateurs en plusieurs groupes et de dénombrer les constituants supplémentaires apparus au cours des virages dans la solution. Cette méthode a été transportée dans l'ultraviolet par Vlès et Gex (1925-1926) (169) qui ont étudié les spectres ultraviolets d'acides organiques incolores, acides benzoïque et oxalique, traités à la manière d'indicateurs ultraviolets dont on aurait suivi les virages. Ils ont conclu, qu'en fonction du pH, l'absorption ultraviolette de ces corps varie suivant une fonction compliquée, et qu'on peut ainsi déceler des transformations moléculaires insoupçonnées jusqu'alors. La méthode a été appliquée à divers corps organiques : le benzène (Vlès et Gex 1925-1926) (170), la cocaïne (Vlès et Ruppol 1929) (172), les composés oxyazoïques (Uemura 1931) (158), l'acide lévulique (135), l'acide phénique (134), (Gex 1933-1937), les phénols nitrés

(Molnar 1936) (153), les acibes phénylpyruvique (Gex et Boe 1937) et salicylique (Schuhler 1937) (155), le naphtalène (Gex 1938) (133), les acides désoxycholique (J.-C. Vlès 1938) (177). Dans le domaine de la Chimie minérale, l'étude de l'acide nitrique et des nitrates (Siegler-Soru 1927) (156), des complexes cobaltiques (Kranig 1929) (142), du MnO^4K (Vlès et Simchen 1932) (173), (Simchen 1933) confirme les faits.

En conclusion, il semble que des corps quelconques, organiques ou minéraux, peuvent présenter, en fonction du pH, des variations échelonnées de leurs propriétés, variations dont les théories classiques de la dissociation ne rendent pas toujours compte.

2. — Etude électro-chimique de la Colchicine

I. — TECHNIQUES ELECTROCHIMIQUES

a) **La mesure des f.e.m.** a été faite à l'aide d'un potentiomètre Chauvin-Arnoux, étalonné avec une pile Weston.

b) **Mesure des pH.** — *Mesure du pH à l'électrode d'Hydrogène.* — Les bases du principe des mesures de pH par l'électrode à H^2 sont exposées dans les livres de Clark (130) ou de Vlès (165). Nous avons employé l'électrode de Vlès et Vellinger (174).

Dans cette électrode, le liquide dont on veut mesurer le pH est séparé de l'élément calomel - KCl saturé par une mince pellicule de KCl persistant dans le boisseau du robinet. L'Hydrogène, livré en bombes industrielles, est purifié par barbottage dans des solutions de MnO^4K acidifié, pyrogallate de Na, chlorure cuivreux, sublimé, NaOH et eau distillée.

Contrairement aux habitudes de la notation usuelle, nous avons éventuellement indiqué des pH au-dessous de 0, qui répondent à la convention suivante : on sait, en effet, que la définition classique du pH (le pH est le cologarithme de la concentration en ions H+) est aujourd'hui périmée, la concentration étant remplacée par l'activité de ces ions ; la concentration n'est assimilable à l'activité que dans un intervalle qui va approximativement de pH 1 à 13 ; l'ancienne notation du pH correspondrait à l'échelle entre 0 et 14. Avec la notion de l'activité, il n'est pas impossible d'étendre la notation du pH en dehors de ces limites, à partir de la mesure à l'électrode à Hydrogène, où on mesure effectivement, non la concentration, mais l'activité des ions H+. Il n'est ainsi pas absurde d'indiquer des pH au-dessous de 0, témoins de l'activité des ions H+ dans une solution plus concentrée que la normale sur une électrode à Hydrogène.

Mesure du pH par les électrodes d'Antimoine. — Ce procédé est plus commode mais moins précis que le précédent (24). Il consiste à mesurer la différence de potentiel entre deux piles montées en différentiel, dont l'une est :

Sb / Solution pH inconnu / Solution KCl saturé / calomel.

Et l'autre :

Sb / Solution HCl N/10 pH 1,04 / Solution KCl saturé / calomel.

Une loi linéaire relie les pH entre 1 et 10 à cette différence de potentiel.

La méthode n'est pas absolue, mais relative ; elle demande un étalonnage préalable avec divers tampons dont le pH a été mesuré à l'électrode à Hydrogène.

c) **Courbes de neutralisation, effet tampon.** — La courbe de neutralisation représente le chemin de pH que parcourt une solution quand on lui ajoute de la soude ou de l'acide. Pour certains domaines de pH, avec des quantités assez considérables d'acide ou de NaOH, on n'obtient que des variations très minimes de pH, comme si la solution résistait à cette variation de pH ; cette résistance est appelée effet tampon.

Le coefficient-tampon (65) représente, pour une solution donnée, la plus ou moins grande difficulté qu'a cette solution à suivre les variations de pH ; il est exprimé par :

$$\tau = \frac{\Delta m}{\Delta \text{pH}}$$

où Δ m est la quantité d'acide ou de base ajoutée par litre de solution pour produire Δ pH.

La courbe des coefficients-tampon est donc la pente inverse des courbes de neutralisation ; le coefficient-tampon présente un maximum au moment où l'on passe par la constante pK, c'est-à-dire la constante de dissociation de la valence.

Les coefficients-tampon sont obtenus par l'expression :

$$\tau = \frac{q.\ n}{\Delta \text{pH}.\ v}$$

où q est le nombre de cm^3 d'acide ou de base de normalité n, ajouté dans v cm^3 de solution pour produire Δ pH. On trace la courbe de τ en fonction du pH.

II. — COURBE DES COEFFICIENTS-TAMPON DE LA COLCHICINE

On sait que les pK classiques de la colchicine sont 0,14 et 1,79. La constante 1,79 a été établie par KOLTHOFF (30) avec les indicateurs colorés, et 0,14 par WEISSE et LÉVY (84) par les courbes de neutralisation.

Entre pH 1 et 13,3, nous avons établi la courbe de neutralisation de la colchicine avec des solutions fraîches de concentration M/20.000. Les pH ont été obtenus par addition de NaOH N/10 ou N/1 et de HCl N/10, N/1, ou 5N.

A partir de la courbe de neutralisation, nous avons établi la courbe des coefficients-tampon. Nous avons porté en abcisses les pH, et les log. $\frac{1}{\tau}$ en ordonnées (tableau I).

La courbe des coefficients-tampon présente trois contreforts et six sommets interprétables comme des pK aux pH : 0,7 ; 1,8 ; 2,5 ; 7,2 ; 9,7 ; 10,3 ; 11,6 ; 12,6 et 13,1 (fig. I). Nous trouvons donc sept pK de plus que les auteurs, les constantes 1,8 et 0,6 s'homologuant avec celles à pH 1,79 et 0,14 indiquées par KOLTHOFF et WEISSE et LÉVY.

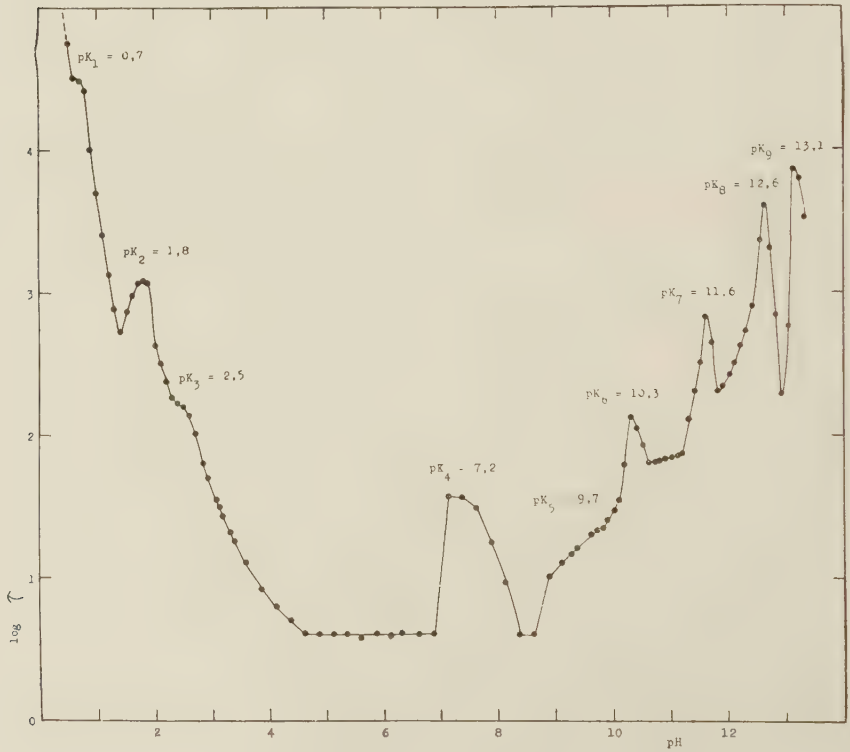


FIG. 1. — *Courbe des coefficients — tampon de la colchicine.*

TABLEAU I

Coefficients-tampon de la colchicine

pH	Log. τ	pH	Log. τ	pH	Log. τ
0,52	4,74	4,12	0,80	10,32	2,12
0,62	4,50	4,37	0,70	10,42	2,04
0,72	4,48	4,62	0,60	10,54	1,92
0,82	4,41	4,87	0,60	10,62	1,80
0,92	4,00	5,12	0,60	10,72	1,81
1,02	3,82	5,37	0,60	10,82	1,82
1,12	3,40	5,62	0,58	10,92	1,83
1,22	3,12	5,87	0,60	11,02	1,84
1,32	2,88	6,12	0,58	11,12	1,85
1,42	2,72	6,37	0,61	11,22	1,86
1,52	2,86	6,62	0,60	11,32	2,10
1,62	2,98	6,87	0,60	11,42	2,30
1,72	3,06	7,12	1,56	11,52	2,50
1,82	3,08	7,37	1,56	11,62	2,82
1,92	3,07	7,62	1,48	11,72	2,64
2,02	2,62	7,87	1,20	11,82	2,30
2,12	2,50	8,12	0,96	11,92	2,34
2,22	2,37	8,37	0,60	12,02	2,42
2,32	2,26	8,62	0,60	12,12	2,52
2,42	2,22	8,87	1,00	12,22	2,62
2,52	2,20	9,12	1,08	12,32	2,72
2,62	2,14	9,37	1,20	12,42	2,90
2,72	2,00	9,52	1,25	12,62	3,60
2,82	1,80	9,62	1,30	12,72	3,30
2,92	1,64	9,72	1,32	12,82	2,84
3,07	1,54	9,82	1,34	12,92	2,28
3,12	1,48	9,92	1,40	13,02	2,76
3,37	1,30	10,02	1,47	13,12	3,86
3,62	1,08	10,12	1,54	13,22	3,80
3,87	0,90	10,22	1,78	13,32	3,52

3. — Etude spectrale de la Colchicine

I. — TECHNIQUES SPECTROPHOMETRIQUES

Les techniques employées sont celles décrites antérieurement par Vlès. Le dispositif se compose d'un spectrographe avec optique en quartz, monté en spectrophotomètre par introduction d'un diaphragme rectangulaire sur le système optique du collimateur. La lumière de la source est projetée, à travers la cuve de solution à étudier, sur la fente du spectrographe par une lentille de condensation en quartz. Les appareils employés ont été de deux modèles différents : le spectrophotomètre Pellin (62), ayant comme source un arc à Hg Gallois ; le spectrophotomètre Jobin et Yvon (66), dont la source est une lampe à Hydrogène Scad Challonge et Lambrey, modèle Dunoyer, avec circulation d'eau froide ; le spectre d'hydrogène obtenu est sensiblement continu.

Les cuves, d'épaisseurs comprises entre 0,80 cm et 2 cm, sont constituées par un support en verre avec joues fixes de quartz, rigoureusement parallèles.

Les temps de pose ont été mesurés avec un métronome monté à 168 battements simples par minute.

Les clichés ont été faits sur plaques Lumière, étiquette bleue, et développés dans le révélateur, métol, hydroquinone bromuré ordinaire.

Suivant que nous avions pour but une étude qualitative ou quantitative, nous avons suivi deux techniques différentes.

a) **La spectrographie qualitative** fixe l'allure générale de l'absorption en fonction de la concentration ou de l'épaisseur de la solution et se fait sur le fond continu du tube à Hydrogène ; elle donne ainsi le détail des bandes étroites qui échapperait sur un fond de spectre à raies.

Nous avons obtenu une variation progressive de l'absorption entre la solution concentrée et le solvant pur avec des concentrations échelonnées de plus en plus faibles, établies à partir d'une solution initiale. Le temps de pose est le même pour toutes les concentrations (voir note dispositif II) (66).

b) **La spectrophotométrie** a pour but de mesurer les densités optiques col. I/I_0 et d'en déduire les coefficients d'absorption moléculaire Km. En effet, dans certaines conditions (loi de Beer-Lambert), la densité optique, pour une longueur d'onde déterminée, est proportionnelle à la concentration c (mesurée en gr. par cm^3) et à l'épaisseur l (en cm) de la solution absorbante :

$$\text{col. } I/I_0 = KCl, \text{ d'où } = \frac{\text{col. } I/I_0}{cl} \text{ K g/ cm/ cm}^3$$

c et l étant constants ; on obtient la courbe $K = f(\lambda)$; qui représente l'absorption de la substance examinée.

On prend deux séries de spectres intercalées, l'une avec le solvant pur, l'autre avec la solution à examiner, en modifiant progressivement les intensités du flux lumineux en sens inverse pour chaque série. On réalise les variations du flux en faisant varier la surface du diaphragme rectangulaire placé sur la lentille de collimation ; les spectres du solvant seul sont obtenus avec des surfaces de diaphragme croissant régulièrement, ceux de la substance avec des surfaces décroissantes. La juxtaposition exacte de ces spectres est assurée au moyen du déplacement d'un écran troué devant la fente du spectographe. Les temps de pose sont les mêmes pour la solution et le solvant.

La lecture des clichés se fait par observation directe sur un négatoscope à verre dépoli éclairé par dessous. On cherche, suivant la longueur d'onde, pour quelle paire de spectres se fait l'égalité de noircissement entre les régions adjacentes homologues ; si l'égalité n'est pas exactement réalisée, on interpole entre deux paires voisines. On obtient ainsi la courbe col. $I/I_0 = f(\lambda)$, d'où on tire la courbe $K = f(\lambda)$.

Nos courbes ont été tracées dans un système de coordonnées où les λ sont portées en abcisses et les Km ou log Km en ordonnées. La notation en Km met en valeur le sommet des bandes et abaisse les bases, celle en log Km écrase les sommets et renforce les bases.

Pour un seul corps absorbant dissous, le rapport des densités optiques de deux régions spectrales est :

$$\gamma = \frac{\text{col. } I/I_0\ (\lambda_1)}{\text{col. } I/I_0\ (\lambda_2)}$$

D'après la loi de Beer, $I = I_0\, e^{-kcl}$

$$\text{col } I/I_0\ (\lambda_1) = k_1 Cl \qquad \text{col } I/I_0\ (\lambda_2) = k_2 Cl$$

$$\text{d'où } \frac{\text{col } I/I_0\ (\lambda_1)}{\text{col } I/I_0\ (\lambda_2)} = \frac{k_1}{k_2} = \varphi$$

Donc, tant que la loi de Beer se trouve vérifiée, le rapport de deux densités optiques, pour une même solution, ne dépend ni de la concentration, ni de l'épaisseur.

Pour un corps dont la structure varie avec le pH, le rapport varie aussi en fonction du pH. Vlès (163) a montré que le rapport peut se mettre sous la forme :

$$\varphi = \frac{k_1\ 10^{pH-pk} + k_2}{k'_1\ 10^{pH-pk} + k'_2} = f\ (pH)$$

(où $pK = -\log K$) qui donne les courbes des rapport φ en fonction du pH.

Pour un certain nombre de substances, les courbes ainsi calculées se superposent aux courbes expérimentales.

Si, dans l'échelle des pH, la substance étudiée ne présente que deux constituants différents, la courbe φ est une courbe en S, chacune des parties extrêmes de l'S correspondant à l'un des états purs. Si la substance présente plusieurs changements d'état successifs, la courbe φ se compose de plusieurs tranches en S.

Un calcul donne alors :

$$\text{col } \lambda_1 = n_1 \frac{10^{pk_1-pH}}{10^{pk_1-pH}+1} + m_1 \frac{10^{pk_2-pH}}{(10^{pk_1-pH}+1)(10^{pk_2-pH}+1)} + \dots$$

$$+ p_1 \frac{10^{pk_3-pH}}{(10^{pk_1-pH}+1)(10^{pk_2-pH}+1)(10^{pk_3-pH}+1)} +$$

$$+ \frac{q_1\ 10^{pk_4-pH} + r_1}{(10^{pk_1-pH}+1)(10^{pk_2-pH}+1)(10^{pk_3-pH}+1)(10^{pk_4-pH}+1)}$$

n, m, p, q, r, sont les densités optiques des différents constituants pour λ_1 . La valeur de col λ_2 se calcule de la même façon. On peut ainsi calculer le rapport quand la substance étudiée présente plusieurs états successifs en fonction du pH. La formule permet également de déterminer les pK des réactions de dissociation dont on ne connaît que la courbe φ des rapports d'absorption. Vlès et Gex l'ont appliquée au calcul des courbes φ des acides oxalique, benzoïque, azotique et du benzène. Gex (19), en appliquant les mêmes principes de calcul, a donné des formules plus simples, applicables aux système divalents :

$$\varphi = \frac{P_1\, 10^{pH-pK_2} + n_1\, 10^{pK_1-pH} + R_1}{P_2\, 10^{pH-pK_2} + n_2\, 10^{pK_1-pH} + R_2}$$

où $R_1 = m_1 + n_1\, 10^{pH-pK_2}$; m_1, n_1 et p_1 étant les densités optiques pour les trois formes successives apparaissent en fonction du pH pour λ_1 ; m_2, n_2 et p_2 pour λ_2

On voit ainsi que l'étude des rapports φ d'absorption permet de mettre en évidence différents états moléculaires en fonction du pH et de calculer les constantes de dissociation de ces systèmes.

II. — SPECTRE ULTRAVIOLET DE LA COLCHICINE

Nous avons pris de la colchicine cristallisée Merck de PF 147°, et nous avons effectué sur elle des réactions d'identité indiquées par le Codex :

— SO^4H^2 pur colore à froid une parcelle du produit en jaune foncé ; la couleur devient bleue par addition d'une goutte de NO^3H pur.

— NO^3H fumant donne, avec un cristal du produit, une coloration violette qui passe, quelques instants après, au brun.

— Le perchlorure de Fer colore la solution aqueuse de la colchicine en jaune brun. Le mélange chauffé donne une coloration brune.

Ces réactions ont été positives.

Les solutions aqueuses concentrées sont jaunâtres.

Le produit s'altérant à la lumière, des solutions fraîches dans l'eau distillée, de concentrations M/20.000 à M/200.000, ont été préparées immédiatement avant l'emploi. Les solutions obtenues sont incolores et ont un pH de 5,4.

a) **Validité de la loi de Beer.** — Avant d'aborder les spectres d'absorption nous avons vérifié la validité de la loi de Beer.

La loi de Beer-Lambert, sous sa forme logarithmique, s'écrit :

$$\text{Col } I/I_0 = KCl$$

où K est la constante d'absorption de la substance, *c* la concentration de la solution, et *l* l'épaisseur de la cuve. Si c est exprimé en molécules-grammes, K représente l'absorption relative à une molécule-gramme et sera appelé coefficient d'absorption moléculaire Km.

Si la loi de Lambert (variation de l'absorption en fonction de l'épaisseur traversée) n'offre aucune difficulté, la loi de Beer, par contre (variation de l'absorption en fonction de la concentration de la solution) présente souvent des anomalies indiquant des variations de la constitution avec la dilution.

En faisant varier c, et en déterminant les valeurs correspondantes de col. I/I_0, on obtient la fonction col. $I/I_0 = I \times f$ (c) qui s'exprime, si la loi de Beer s'applique, par une droite

$$K = \frac{\text{col. } I/I_0}{cl}$$, l étant constant.

Sous une épaisseur de 2 cm et à pH constant (5,4), avec des concentrations étagées de M/20.000 à M/40.000, nous avons constaté que la loi de Beer s'applique, aux erreurs expérimentales près.

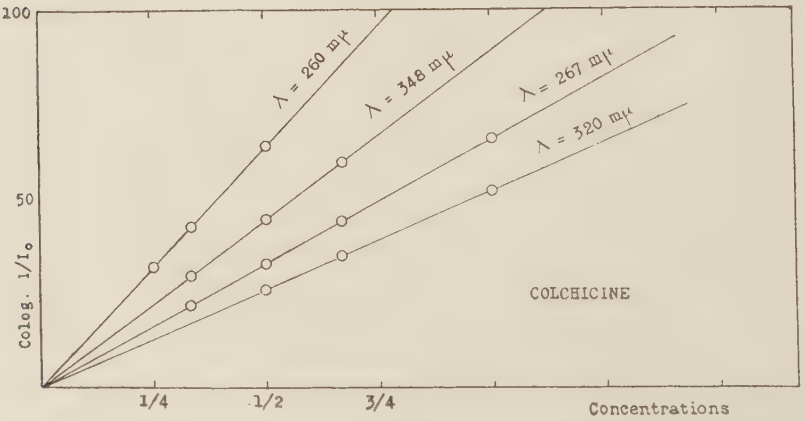


Fig. 2. — *Vérification de la loi de Beer pour la colchicine*

TABLEAU II

Vérification de la loi de Beer pour la colchicine

CONCENTRATIONS		1/4	1/3	1/2	2/3	1
col. I/I_0 260mμ.10^2	*exp.*	32	42	64		
	calc.	32	42,6	64		
col. I/I_1 267mμ.10^2	*exp.*		22	33	44	66
	calc.		22	33	44	66
col. I/I_0 320mμ.10^2	*exp.*			26	35	52
	calc.			26	34,6	52
col. I/I_0 348mμ.10^2	*exp.*		30	45	60	89
	calc.		30	45	60	90

b) **Spectre d'absorption ultraviolette.** — Comme nous l'avons indiqué précédemment, nous avons pris des solutions aqueuses de colchicine de concentrations M/20.000 à M/200.000, sans addition d'acide ni de base. Le pH des solutions est 5,4.

Les courbes d'absorption quantitatives ont été tracées dans un système de coordonnées où les ν sont portées en abscisses et les col. I/I , ou les Km, ou les log. Km en ordonnées.

Entre λ 400mμ et λ 226mμ, la colchicine présente deux zones d'absorption : un massif épais B, à large maximum sur λ348mμ, qui présente un contrefort vers λ320mμ ; un massif de bandes A, à pente très rapide, lequel montre deux sommets à λ 244 et λ235mμ et possède un double contrefort sur λ267mμ et entre λ275 et λ285mμ. Entre A et B, un élément bas et peu différencié C se place à λ300mμ. Le minimum séparant les deux régions d'absorption A — C et B est à 290mμ.

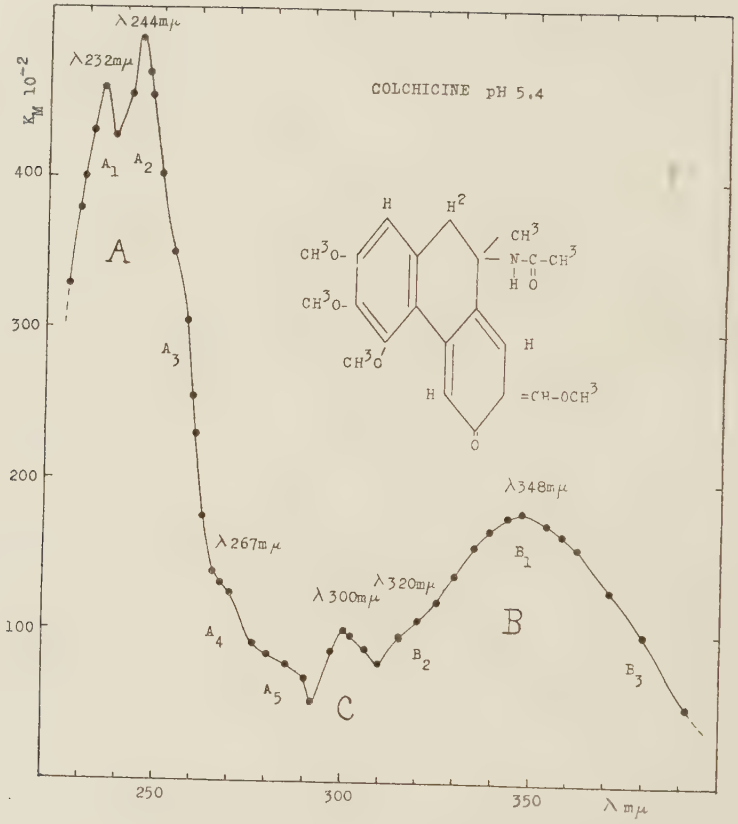


FIG. 3. — *Spectre d'absorption ultraviolette de la colchicine*

TABLEAU III

Spectre ultraviolet de la colchicine
(Solution aqueuse, pH 5,4)

λmμ	Km Mol.g/cc/cm.	Log km	λmμ	Km Mol.g/cc/cm.	Log km
391	52 10^2	3,72	280	80 10^2	3,90
380	96	3,98	276	82	3,91
371	126	4,10	270	126	4,10
362	154	4,19	267	136	4,13
358	162	4,21	262	180	4,26
348	176	4,25	260	256	4,41
344	172	4,24	258	306	4,49
339	162	4,21	254	348	4,54
335	152	4,18	250	402	4,60
330	136	4,13	248	432	4,64
325	120	4,08	246	468	4,67
320	108	4,03	244	492	4,69
315	96	3,98	242	456	4,66
310	76	3,88	240	432	4,64
306	86	3,93	238	426	4,63
300	100	4,00	235	462	4,66
297	78	3,89	232	432	4,64
292	62	3,79	230	402	4,60
290	70	3,86	228	378	4,57
285	76	3,88	226	330	4,52

Les résultats suivants résument le spectre :

λ mμ		$Km.10^{-2}$
370	contrefort	126
348	sommet	176
320	contrefort	108
300	sommet	100
290	minimum	52
285-275	contrefort	80
267	contrefort	128
257	contrefort	310
244	sommet	492
235	sommet	462

Le spectre de la colchicine a déjà été réalisé en solution aqueuse par de Laet (143) et J. Maury (151), en solution alcoolique par M. Laine (144) et, par Bursian (6), en solution dans l'ammoniaque et le chloroforme.

De Laet opérant avec un arc électrique entre deux électrodes de fer, indique des bandes étroites que nous ne retrouvons pas au spectre continu ; mais la multiplicité de ces bandes d'absorption est fictive et dûe sans doute aux radiations émises par l'arc de fer. J. Maury (lampe à H^2 Challonge et Lambrey) ne voit pas les sommets dans l'extrême ultraviolet et considère l'absorption constante au delà de $\lambda 240m\mu$. Pour M. Lainé (lampe à H^2 Challonge et Lambrey), la large bande à $\lambda 348m\mu$ se dédouble en deux bandes à $\lambda 346$ et $\lambda 352m\mu$. Bursian n'indique pas non plus les deux sommets de l'extrême ultraviolet.

A part ces légères différences, nous sommes d'accord avec M. Lainé, J. Maury et Bursian.

III. — VARIATIONS DE L'ABSORPTION ULTRAVIOLETTE DE LA COLCHICINE EN FONCTION DU PH

La solution aqueuse fraîche de colchicine, de concentration M/40.000 a un pH de 5,4. Des pH de —0,9 à 12,4 ont été réalisés par addition d'acide chlorhydrique ou de soude ; les épaisseurs ont toujours été 2 cm, un témoin étant fait avec le solvant et, dans les pH élevés, avec des solutions sodiques de concentration comparable.

a) Variations du spectre de la colchicine en fonction du pH.

Dans ces conditions, le spectre de la colchicine varie peu entre pH 4 et 6 ; c'est celui que nous avons décrit pour le pH d'hydrolyse 5,4. Mais, en dehors de ces limites, et surtout pour les pH très bas ou très hauts, l'intensité subit des variations appréciables et des contreforts peuvent apparaître, puis s'effacer, suivant le pH considéré. Les déplacements en longeurs d'onde des bandes deviennent importants pour les pH inférieurs à 1.

Entre le pH 1 et 12,4, le maximum du massif B reste à λ348mμ. Un contrefort, entre λ344 et λ339mμ se dessine entre pH 6,5 et 10, et pH 2,5 et 1,2, et un deuxième, aux environs de λ330m au-dessus de pH 11.

La bande basse C, à λ300mμ, atteint son maximum d'absorption entre pH 3 et 6. Extérieurement à ces pH, elle diminue graduellement d'intensité jusqu'à disparaître vers pH 2 et pH 10 et reparaître ensuite.

Dans la bande A, située vers l'extrême ultraviolet, le large contrefort entre λ275 et λ285mμ se confond avec le minimum quand la bande C n'existe pas. Le contrefort λ267mμ reste à la même place. D'une manière générale, au delà de λ275mμ, la bande A varie peu avec le pH.

Le minimum séparant les deux zones d'absorption est toujours aux environs de λ290mμ.

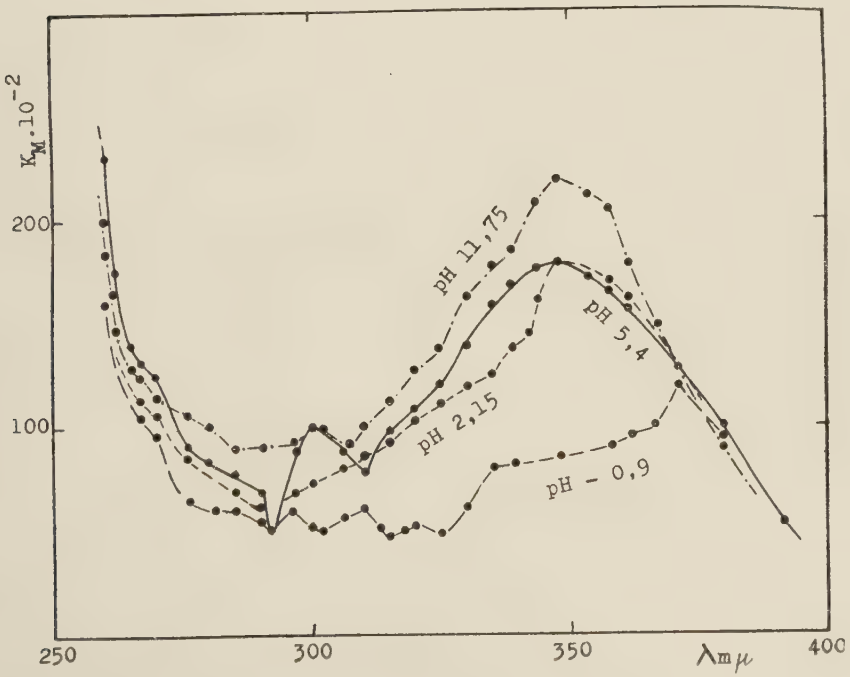


Fig. 4. — *Variation du spectre d'absorption ultraviolette de la colchicine en fonction du pH*

TABLEAU IV

Variation du coefficient d'absorption moléculaire Km *de la colchicine en fonction du pH*

pH	-0.9	0,22	0,715	1,05	1,40	1,75	2,55	3,20	4,0-6	6,95	7,95	9,65	10,0	10,30	11,0	11,36	11,75	12,64
Km 267mμ .10-2	84	140	150	160	175	180	176	172	176	174	168	164	156	150	174	180	220	170
Km 300mμ .10-2	53	85	98	106	100	100	106	100	108	112	116	116	116	109	104	96	126	100
Km 320mμ .10-2	50	73	92	78	79	78	85	92	100	94	84	85	84	85	90	88	97	80
.10-2 Km 348mμ	105	118	120	121	114	112	110	124	128	128	123	126	126	123	124	124	148	136

Pour les pH inférieurs à 1, le spectre se modifie beaucoup et devient très différent au-dessous de pH 0. La bande B, à $\lambda 348 m\mu$ s'affaisse et son maximum se déplace de $\lambda 348$ à $\lambda 368 m_\mu$; son contrefort à $\lambda 320 m_\mu$ se transforme en une bande très basse et la bande C se dédouble en deux bandes basses $\lambda 310$ et à 296m .

L'absorption varie peu, sauf pour les pH hauts et les pH inférieurs à 1 ; elle est sensiblement constante de pH 3 à 6. (Tableau IV).

b) **Courbes des rapports d'absorption de la colchicine en fonctions du pH.** — Pour analyser les résultats, nous avons utilisé la méthode de VLÈS de la variation, en fonction du pH, de rapport φ de 2 col. I/I° pris sur des longueurs d'onde différentes :

$$\varphi = \frac{\text{col } I/I_0 \quad \lambda_1}{\text{col } I/I_0 \quad \lambda_2}$$

Nous avons divisé le spectre de la colchicine en tranches successives et considéré une série de rapports φ dont le numérateur correspond à une longueur d'onde située entre $\lambda 380$ et $\lambda 232 m\mu$, le dénominateur étant toujours col. $I/I_0\lambda$ 257mμ pris dans le massif A. Les valeurs qui ont permis la construction des courbes correspondent à 120 clichés.

D'une manière générale, les courbes présentent plusieurs branches en S, indiquant ainsi plusieurs changements d'état successifs ; les points d'inflexion correspondent aux constantes de dissociation ou pK.

Or, nous avons vu dans un chapitre antérieur (voir techniques spectrophotométriques) qu'on peut, grâce aux formules de VLÈS calculer ces courbes et déterminer ainsi les pK avec précision. Suivant la méthode indiquée, nous avons calculé les courbes de rapports spectraux en les décomposant en systèmes binaires auxquels nous avons appliqué la formule suivante :

$$\varphi = \frac{p_1 \, 10^{pH-pK} \, 2 + n_1 \, 10^{pK-pH} \, 1 + R_1}{p_2 \, 10^{pH-pK} \, 2 + n_2 \, 10^{pK-pH} + R_2}$$

ou $R_1 = m_1 + n_1 10^{pH - pK_2}$; m_1, n_1 et p_1 étant les densités optiques pour les trois formes successives apparaissant en fonction du pH pour λ_1, m_2, n_2 et p_2 pour λ_1

Dans tous les cas, les courbes calculées se sont superposées aux courbes expérimentales.

Nous allons indiquer brièvement quelques détails relatifs à certaines des courbes.

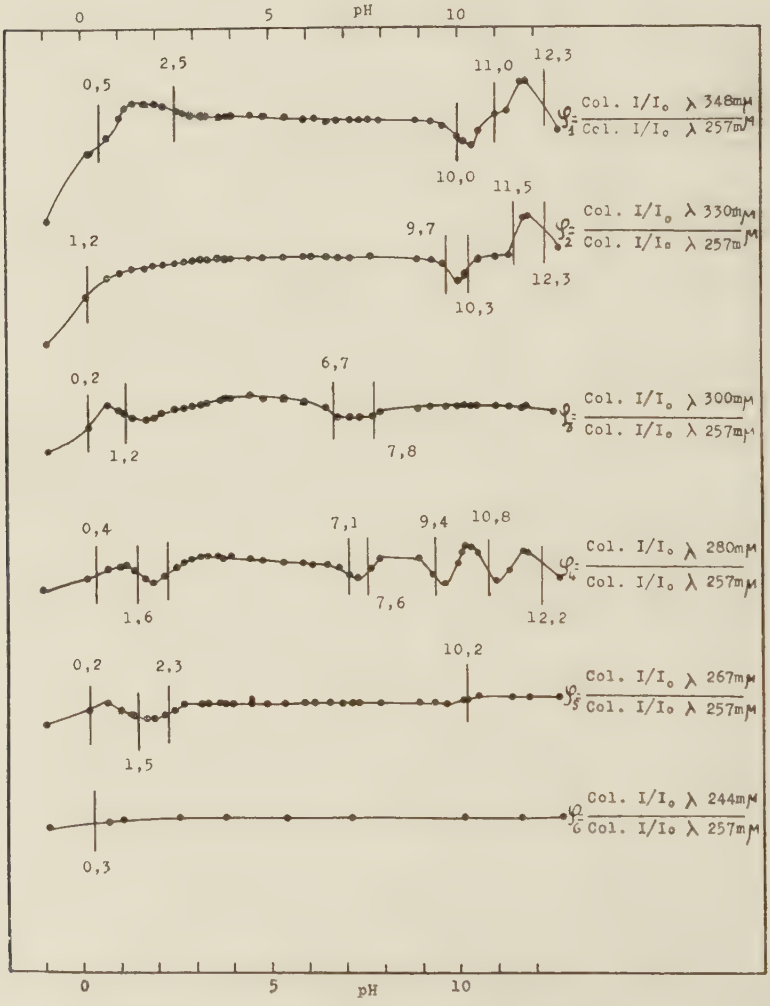


Fig. 5. — *Rapports d'absorption de la colchicine*

1) Courbe $\varphi_1 = \dfrac{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 348 m\mu}{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 257 m\mu}$

Les deux valeurs des λ sont prises sur deux bandes différentes : λ 348mμ correspond au maximum du massif B.

Cette courbe présente un plateau légèrement incliné entre pH 3,5 et 9, encadré par un maximum vers pH 1,75 et un minimum à pH 10,3, lequel est suivi d'un maximum à pH 11,75. Nous l'avons considérée comme la résultante de deux systèmes, l'un entre pH 9 et 12,6, l'autre entre pH —1 et 4.

Le premier a lui-même été décomposé en deux systèmes binaires a et b : a entre pH 9 et 11,7, b entre pH 10 et 12,6. A ces systèmes ainsi qu'à celui du bas pH (entre pH —1 et 4), nous avons appliqué la formule ci-dessus. Le calcul a montré l'existence de 5 points d'inflexion interprétables comme des pK aux pH 0,5 ; 2,5 ; 10,0 ; 11,0 et 12,3. Etant donné le petit nombre de points expérimentaux étayant la courbe théorique au delà de pH 11,3, le pK 12,3 n'a pu être déterminé avec précision.

2) Courbe $\varphi_2 = \dfrac{\text{col. } I/I_0\lambda \quad 330 m\mu}{\text{col. } I/I_0\lambda \quad 257 m\mu}$.

Les deux valeurs de λ sont prises sur deux bandes différentes, λ 330mμ étant sur le massif B. La courbe offre des analogies d'aspect avec la précédente. On y retrouve en effet le même plateau et, au-dessus du pH 9, les mêmes accidents. Mais, dans les bas pH, il n'y a pas de maximum.

En décomposant, comme pour φ_1, le système des hauts pH en systèmes binaires, nous avons trouvé pK aux pH 1,2 ; 9,7 ; 10,3 ; 11,5 et 12,3.

3) Courbe $\varphi_3 = \dfrac{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 300 m\mu}{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 257 m\mu}$

300mμ correspond au maximum de la bande basse peu différenciée C.

La courbe présente deux larges minima vers les pH 7,5 et 1,7, le dernier étant suivi d'un maximum à pH 0,7.

Un calcul calqué sur les précédents indique 5 pK aux pH 0,2 ; 1,2 ; 2,6 ; 6,7 et 7,8.

$$4)\ \text{Courbe}\ \varphi_4 = \frac{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda\ 280\text{m}\mu}{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda\ 257\text{m}\mu}$$

Les deux valeurs de λ sont prises dans la même bande d'absorption, $\lambda 280\text{m}\mu$ étant situé sur le large contrefort entre $\lambda 275$ et 285m du massif A.

La courbe se compose d'un plateau incliné entre pH 3,5 et 6,5 qui se termine, vers les bas pH, par un minimum à pH 2 suivi d'un maximum à pH 1. Dans les pH élevés, la courbe présente de nombreux accidents : 3 minima aux pH 7,3 ; 9,6 et 11 ; et deux maxima aux pH 10,2 et 11,7.

Le calcul montre l'existence de 9 pK aux pH 0,4 ; 1,6 ; 2,3 ; 7,1 ; 7,6 ; 10,0 ; 10,8 ; 11,4 et 12,2.

$$5)\ \text{Courbe}\ \varphi_5 = \frac{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 267\text{m}\mu}{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda\ 257\text{m}\mu}$$

$\lambda 267\text{m}\mu$ est situé sur un contrefort de la bande A.

En comparaison des précédentes, la courbe paraît peu accidentée. Un vaste plateau, entre pH 3 et 9, se continue avec un faible décalage vers les hauts pH. Aux pH bas, la courbe s'incurve et forme un minimum vers pH 2 et un maximum vers pH 0,7.

Par le calcul, on détermine 4 pK aux pH 0,2 ; 1,5 ; 2,3 et 10,2.

$$6)\ \text{Courbe}\ \varphi_6 = \frac{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 244\text{m}\mu}{\text{col. } I/I_0 \quad \lambda 257\text{m}\mu}$$

$\lambda 244\text{m}\mu$ correspond à un des sommets de la bande A.

Nous avons calculé de même d'autres rapports d'absorption correspondant aux λ 358, 344, 339, 335, 325, 320, 315, 310, 290, 285, 262 et $232\text{m}\mu$. De l'ensemble des courbes nous pouvons tirer 10 pK aux pH 0,34, 1,54, 2,38, 6,8, 7,43, 9,58, 10,25, 10,8, 11,38 et 12,26.

Or, la courbe des coefficients-tampon de la colchicine donne 9 pK aux pH 0,7; 1,8; 2,5; 7,2; 9,7; 10,3; 11,6; 12,6 et 13,1. On voit immédiatement qu'on retrouve, dans les pK spectraux, la

TABLEAU V

Rapports d'absorption de la colchicine

pH	$\varphi_1 = \frac{\text{col } I/I_0 \lambda\ 348\ m\mu}{\text{col } I/I_0\ 257\ m\mu}$	$\varphi_2 = \frac{\text{col } I/I_0 \lambda\ 330\ m\mu}{\text{col } I/I_0 \lambda\ 257\ m\mu}$	$\varphi_3 = \frac{\text{col } I/I_0 \lambda\ 300\ m\mu}{\text{col } I/I_0 \lambda\ 257\ m\mu}$	$\varphi_4 = \frac{\text{col } I/I_0 \lambda\ 280\ m\mu}{\text{col } I/I_0\ 257\ m\mu}$	$\varphi_5 = \frac{\text{col } I/I_0 \lambda\ 267\ m\mu}{\text{col } I/I_0 \lambda\ 257\ m\mu}$	$\varphi_6 = \frac{\text{col } I/I_0 \lambda\ 244\ m\mu}{\text{col } I/I_0 \lambda\ 257\ m\mu}$
0,22	0,29	0,21	0,18	0,21	0,35	1,58
0,71	0,47	0,34	0,24	0,24	0,39	
1,05	0,51	0,39	0,30	0,27	0,40	1,60
1,20	0,56	0,40	0,29	0,27	0,39	1,61
1,40	0,58	0,40	0,28	0,28	0,39	
1,75	0,59	0,40	0,27	0,26	0,38	
1,95	0,59	0,41	0,27	0,24	0,37	
2,20	0,58	0,42	0,27	0,23	0,37	
2,55	0,59	0,42	0,28	0,25	0,38	
2,75	0,58	0,42	0,29	0,27	0,39	1,61
2,95	0,58	0,44	0,29	0,28	0,41	
3,20	0,57	0,43	0,30	0,29	0,41	
3,35	0,57	0,44	0,30	0,30	0,41	
3,65	0,57	0,44	0,31	0,30	0,40	
3,75	0,57	0,44	0,31	0,30	0,41	
4,0	0,57	0,44	0,32	0,29	0,41	1,61
4,5	0,57	0,44	0,32	0,30	0,41	
4,85	0,57	0,45	0,33	0,29	0,41	
5,4	0,57	0,44	0,32	0,28	0,41	
5,9	0,56	0,44	0,32	0,29	0,41	1,61
6,15	0,56	0,44	0,31	0,28	0,41	
6,55	0,56	0,45	0,31	0,27	0,41	
6,85	0,56	0,44	0,29	0,28	0,41	
7,15	0,56	0,44	0,27	0,27	0,41	
7,35	0,55	0,43	0,27	0,25	0,41	1,61
7,70	0,56	0,44	0,27	0,24	0,41	
7.95	0,55	0,44	0,28	0,27	0,40	
8.95	0,55	0,44	0,29	0,29	0,41	
9,35	0,55	0,43	0,29	0,28	0,41	
9,65	0,54	0,42	0,29	0,25	0,41	
10,0	0,51	0,38	0,30	0,23	0,41	
10,10	0,52	0,40	0,29	0,28	0,42	
10,15	0,50	0,40	0,30	0,31	0,42	1,61
10.35	0,49	0,41	0,30	0,33	0,42	
10,50	0,53	0,44	0,30	0,34	0,43	
11,0	0,57	0,44	0,30	0,31	0,43	
11,36	0,58	0,44	0,29	0,24	0,43	
11,70	0,67	0,53	0,30	0,26	0,43	
11,75	0,67	0,53	0,29	0,43	0,43	1,61
12,64	0,53	0,47	0,28	0,31	0,43	
				0,24	0,43	1,61

plupart des pK électrolytiques. D'autre part, certains pK donnés par les courbes de neutralisation, apparaissent comme la moyenne arithmétique de pK trouvés par voie spectrale. Ainsi pK 10,3 est approximativement la moyenne arithmétique des pK spectraux 10,8 et 10,25 (10,52) et 7,2 celle des pH 6,8 et 7,43 (7,11). Tout se passe comme si les deux constantes de dissociation électrochimiques 10,3 et 7,2 se dédoublaient chacune en deux constantes spectrales. Nous avions déjà observé un phénomène analogue pour l'acide salicylique (51).

pK électrolytiques	0,7	1,8	2,5	7,2	9,7	10,3	11,6	16,6	13,1
pK spectraux	0,34	1,54	2,38	7,11	9,58	10,52	11,38	12,26	
				6,8 et 7,43		10,25 et 10,8			

Nos mesures spectrales n'ayant pas dépassé pH 12,6, nous n'avons pas de pK spectral correspondant au pK électrolytique 13,1.

Remarquons, en outre, que toutes les constantes ne sont pas données par tous les rapports spectraux. En effet, φ_1 et φ_2 ne montrent pas les pK 6,8 et 7,4 ; les pK 1,54 et 2,38 ne sont pas indiqués par φ_2 et on ne trouve pas la trace des pK échelonnés de 9,58 à 12,6 dans φ_3. Par contre, tous les pK sont visibles dans φ_1. Les différentes transformations de la colchicine dans l'échelle des pH ne semblent donc pas toutes atteindre les mêmes régions spectrales.

Conclusions — Le spectre ultra-violet de la colchicine varie peu au-dessus de pH 1 ; il se transforme complètement aux pH très bas et des bandes apparaissent.

Les courbes de rapports spectraux possèdent un plateau commun aux plateaux moyens ; elles indiquent dix pK qu'on peut rattacher aux pK trouvés par voie électrochimique.

IV. — EVOLUTION DE L'ABSORPTION ULTRAVIOLETTE DE LA COLCHICINE AVEC LE TEMPS

Nous avons vu que, dans l'eau, la colchicine s'hydrolyse et s'oxyde et qu'à la longue, les solutions s'altèrent. Il était intéressant d'étudier, en fonction du temps, l'évolution de l'absorption ultraviolette des solutions de colchicine, et ceci à différents pH.

Dans ce but, nous avons réalisé plusieurs spectres d'une même solution de colchicine à une demi-heure ou une heure d'intervalle, puis échelonnés sur plusieurs jours. Le premier spectre a toujours été fait immédiatement après la préparation de la solution.

Nous avons choisi à dessein des pH très différents : 10,5 ; 3,75 ; 5,4 ; 7,15 et 11,70. Ils ont été mesurés à nouveau au moment de chaque spectre. Nous avons calculé les constantes d'absorption moléculaire Km pour des longueurs d'onde prises dans les diverses régions du spectre.

Dans aucun cas, la position des bandes d'un spectre n'a été changée.

D'une manière générale, on observe assez vite une légère augmentation de l'absorption se traduisant par un faible accroissement de Km. Au bout de deux à trois heures, l'absorption a repris sa valeur initiale.

Dans les jours suivant, les solutions se comportent différemment suivant leur pH. Pour les pH 5,4 et 3,75, l'absorption diminue, à la longue, d'une façon notable. De part et d'autres de ces pH, l'absorption garde sa valeur initiale.

Aux pH très élevés — 11,70 — dès le début ,l'absorption décroît rapidement, puis reste constante. Cette diminution semble, dans ce cas, en rapport avec un changement du pH qui tombe assez vite de 11,70 à 11,40 et à 11,0 où il se stabilise. Or, si on se reporte à l'étude de la variation spectrale de la colchicine en fonction du pH, on voit que, pour les solutions très alcalines, l'absorption varie beaucoup avec le pH ; elle passe, en particulier, par un maximum à pH 11,75. La décroissance de Km semble donc imputable à une chute de pH.

D'autre part, remarquons que les valeurs pH 3,75 et 5,4 correspondent au plateau observé dans les courbes de rapports spectraux

TABLEAU VI

Valeurs de Km *.10-2 en fonction du temps*

Age de la solution	pH	358	348	330	320	306	290	275	mμ 267
0 heure ...	1,05	148	160	124	106	76	58	86	120
1/2 heure ..	»	152	160	124	106	76	60	88	124
1 heure ...	»	148	160	124	106	76	60	84	118
1 h. 1/2 ...	»	148	160	124	106	76	60	84	120
1 jour	»	148	160	124	106	76	60	84	120
4 jours ...	»	148	160	124	106	76	60	84	120
13 jours ..	1,05	148	160	124	106	76	60	84	120

Age de la solution	pH	358	348	330	320	292	285	267	mμ
0 heure ...	3.75	164	168	128	94	84	92	122	
1/2 heure..	»	166	168	132	98	86	94	126	
1 heure ...	»	166	170	132	100	88	94	128	
1 h. 1/2 ...	»	168	172	132	102	88	94	132	
2 heures ..	»	164	168	126	100	88	92	126	
3 jours ...	»	158	162	122	98	86	88	120	
11 jours ..	3.75	152	156	118	92	82	84	114	

Age de la solution	pH	358	348	330	320	289	285	267	mμ
0 heure ...	5,4	166	176	126	108	66	63	131	
2 heures ..	»	168	178	130	112	70	76	136	
4 heures ..	»	166	178	128	112	68	76	134	
19 heures .	»	166	176	116	96	56	72	132	
27 heures .	»	164	176	116	96	56	72	132	
6 jours ...	»	158	173	116	96	55	62	116	
7 jours ...	»	154	172	114	112	50	78	122	
10 jours ..	»	150	168	117	112	52	64	125	
17 jours ..	»	146	167	115	108	55	60	116	
22 jours ..	5,4	144	156	110	100	52	58	110	

Age de la solution	pH	358	348	330	320	306	290	285	mμ 267
0 heure ...	7,15	152	168	134	108	74	54	58	128
1/2 heure..	»	156	172	132	108	78	58	66	132
1 heure ...	7,35	156	168	132	108	74	54	63	128
1 h. 1/2 ...	»	154	170	132	108	74	54	63	126
2 heures ..	»	156	168	132	108	74	54	63	128
3 jours ...	»	152	168	132	108	74	54	63	128
11 jours ..	7,35	152	168	132	108	74	54	63	128

Age de la solution	pH	358	348	330	320	302	276	267	mμ
0 heure ...	11,70	204	210	164	124	100	106	142	
1/2 heure..	11,40	204	210	164	126	100	106	142	
1 h. 1/2 ...	11,40	172	176	138	98	90	92	146	
2 h. 1/2 ...	11,40	172	176	138	100	90	92	146	
1 jour	11,0	168	174	136	92	80	86	150	
3 jours ...	»	166	174	136	92	80	88	150	
13 jours ..	11,0	168	174	136	92	80	88	150	

Conclusion. — Le temps n'altère pas la répartition des éléments d'absorption du spectre ultraviolet de la colchicine. Pour les pH correspondant au plateau des courbes de rapports spectraux $\frac{x}{y}$ en fonction du pH, l'absorption décroît lentement avec le temps ; pour les pH extérieurs à ce plateau, l'absorption, après avoir décru puis repris sa valeur initiale, la garde indéfiniment.

En pratique, il faut donc préparer la solution mère le jour de l'emploi et attendre environ deux heures pour s'en servir ; c'est d'ailleurs ainsi que nous avons opéré.

TROISIEME PARTIE

DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES TIREES DE L'ETUDE ELECTROCHIMIQUE ET SPECTRALE DE LA COLCHICINE CONFRONTATION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Nous avons vu que, par dégradation, la colchicine conduisait au 9 méthylphénanthrène et qu'à ce titre, on la rattachait au noyau phénanthrènique. Il est d'ailleurs classique de ranger la colchicine parmi les alcaloïdes du groupe de la morphine, qui est elle-même un dérivé du phénanthrène. Retrouvera-t-on dans les spectres de la colchicine, du phénanthrène et des alcaloïdes de la morphine, la trace de cette parenté chimique ?

D'autre part, l'étude de la courbe de neutralisation électrométrique et de celles des rapports d'absorption $\frac{1}{2}$ en fonction du pH a permis de déterminer des constantes pK caractéristiques de la colchicine, dont il faut chercher la signification. De plus, le spectre d'absorption ultraviolette de l'alcaloïde a présenté un certain nombre de bandes dont nous préciserons les caractères particuliers.

Enfin, nous chercherons si, dans les spectres ultraviolets de la colchicine et de certains carbures cancérigènes, on peut retrouver une marque des caractères biologiques communs à la colchicine et à ces carbures.

I. — Comparaison entre les spectres ultraviolets de la colchicine et ceux du phénanthrène et des alcaloïdes du groupe de la morphine.

DIFFERENCES SPECTRALES ENTRE LA COLCHICINE ET LES ALCALOIDES DU GROUPE DE LA MORPHINE

Au point de vue chimique, on considère la colchicine comme un alcaloïde du groupe de la morphine, laquelle possède un noyau phénanthrénique. Or, STEINER (157) a montré les modifications que subit le spectre ultraviolet du phénanthrène quand on en sature progressivement les doubles liaisons. Nous allons voir si on retrouve des transformations analogues dans le spectre ultraviolet de la colchicine.

Quand on passe du phénanthrène à la colchicine, le noyau aromatique a perdu deux doubles liaisons et la molécule est saturée par un groupement amide, trois groupements métoxy et des groupements éther et carbonyle.

Dans le spectre ultraviolet du phénanthrène en solution hexanique, STEINER distingue quatre zones d'absorption croissante vers les petites longueurs d'onde :

I. — De $\lambda 374$ à $\lambda 310 m\mu$, dix bandes étroites de KM compris entre 100 et 1.000.

II. — De $\lambda 310$ à $\lambda 260 m\mu$, cinq bandes étroites de KM compris entre 1.000 et 10.000.

III. — A $\lambda 250$ et $\lambda 246 m\mu$, deux bandes de KM approchant de 100.000.

IV. — Dans l'extrême ultraviolet, le début d'une quatrième bande d'absorption.

Pour les alcaloïdes du groupe de la morphine, par saturation des doubles liaisons, il y a :

1° Simplification du spectre.

2° Disparition du massif I, fusion des bandes étroites et déplacement des autres massifs vers les grandes longueurs d'onde.

3° Diminution de l'absorption.

Par saturation d'une double liaison (apomorphine), II et III sont encore distincts avec II très simplifié ; pour des saturations plus poussées (thébaïne, morphine, codéine, héroïne), II et III sont fusionnés et II tend à disparaître.

Il n'est donc pas possible de classer la colchicine parmi ces alcaloïdes.

1° I n'a pas disparu (massif B) ; il est décalé vers les grandes longueurs d'onde et beaucoup plus intense que dans le phénanthrène.

2° II et III (massif A) sont distincts ; leur intensité n'est pas modifiée. II est réduit à deux contreforts (de λ275 à 285mμ et à λ267mμ) ; III est légèrement décalé vers les petites longueurs d'onde.

Par exemple, si on compare la colchicine à la thébaïne qui a le même nombre de doubles liaisons (quoique les différences stéréochimiques compliquent la comparaison), on constate des différences spectrales considérables (fig. 6).

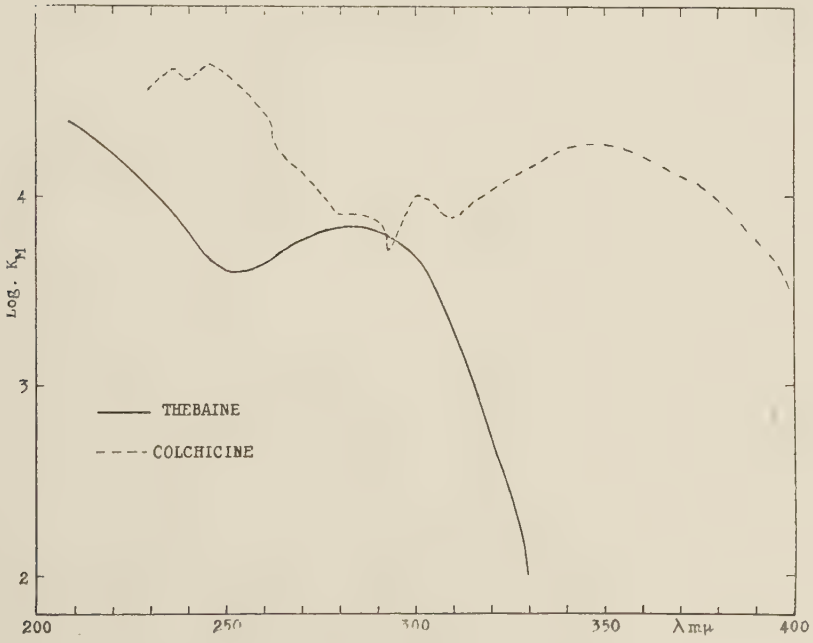


Fig. 6. — *Colchicine et thébaine*

La différence spectrale entre la colchicine et les alcaloïdes dérivés de la morphine est d'ailleurs corroborée par des propriétés pharmacologiques où la colchicine s'éloigne nettement de son groupe chimique. La colchicine n'est pas un stupéfiant comme la morphine et l'héroïne. Elle provoque chez l'embryon du Poulet, l'apparition de monstres strophoosmes ; or la thébaïne ne donne que la célosomie (Awad) (12) et la morphine ne produit pas d'action (P. Ancel et Lallemand) (8).

ANALOGIES SPECTRALES ENTRE LA COLCHICINE, LE PHENANTHRENE ET SES DERIVES

Au point de vue spectral, la colchicine se montre beaucoup plus proche du phénanthrène que les alcaloïdes de son groupe ; nous allons examiner systématiquement les caractères communs aux spectres ultraviolets de la colchicine et du phénanthrène et chercher si ces analogies se retrouvent dans d'autres dérivés du phénanthrène.

Dans ce but, nous avons réalisé les spectres ultraviolets du phénanthrène et de la phénanthrène-quinone. Pour d'autres dérivés du phénanthrène, nous nous sommes reportés aux spectres étudiés par Grimbaum et Marchlewsky (139).

a) **Phénanthrène.** — Le phénanthrène a la formule développée ci-dessous.

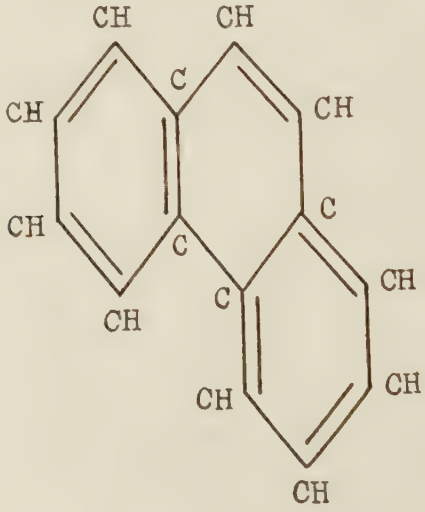


TABLEAU VI

Spectre ultraviolet du phénanthrène

λmμ	K_M Mol.g/cc/cm	Log K_M	λmμ	K_M Mol g/cc/cm	Log K_M	λmμ	K_M Mol.g cc cm	Log K_M
380	$0{,}21 10^2$	1,32	310	$1{,}65 10^2$	2,22	266	$125{,}8 10^2$	4,10
375	0,35	1,54	308	2,09	2,32	265	121,8	4,09
372	0,31	1,49	307	1,74	2,24	264,8	174	4,24
370	0,37	1,59	306	2,78	2,44	263	142,7	4,15
365	0,23	1,36	304	3,1	2,49	262	153,1	4,18
360	0,28	1,45	302	2,61	2,42	261	160,5	4,25
357	0,31	1,49	300	4,35	2,64	260	210	4,32
355	0,35	1,54	298	6,6	2,82	258	310	4,48
352	0,40	1,60	296	6,79	2,83	257,5	350	4,54
350	0,47	1,67	295	7,0	2,85	256	261	4,42
348	0,66	1,82	294	78,3	3,89	255	261	4,42
345,8	7,83	2,89	292	243,6	4,39	254	400	4,60
344	2,96	2,47	291	121,8	4,09	253	487	4,69
343	1,40	2,15	290	87	3,94	252	487	4,69
342	0,96	1,98	289	78,3	3,89	251	556,8	4,75
340	1,27	2,10	288,8	78,3	3,89	250,5	591,6	4,77
338	6,09	2,74	286	71,3	3,85	249	556,8	4,75
336	1,74	2,24	285	57,6	3,76	248	470	4,67
335	1,40	2,15	284	66	3,82	247	435	4,64
332	1,13	2,05	283	78,3	3,89	246	400	4,60
329,8	5,22	2,72	282	83,5	3,92	245	400	4,60
328	3,1	2,49	281,5	118,3	4,07	244	382	4,58
326	1,65	2,22	278	97,4	3,99	243	350	4,54
324	1,74	2,24	276	116,6	4,06	242	350	4,54
321,9	4,0	2,60	275	125,3	4,10	241	310	4,49
320	1,74	2,24	274	174	4,24	240	296	4,47
318	1,65	2,22	272	137,5	4,14	239	243,6	4,39
315	3,1	2,49	271	137,5	4,14	238	230	4,36
314	2,26	2,35	270	121,8	4,09	237	191,4	4,28
312	1,74	2,24	269	125,3	4,10	236	174	4,24
			267	135,8	4,13			

Son spectre ultra-violet a été examiné par de nombreux auteurs ; entre autres Gompel et Henri (138), Steiner (157).... Nos résultats, en plus simple, concordent en général avec les leurs.

Nous avons employé du phénanthrène de PF 98°, et préparé dans de l'hexane pur, des solutions de concentrations M/178 et M/178.000. Les spectres ont été faits avec le spectrophotomètre JOBIN et YVON, une cuve de 1 cm d'épaisseur, le témoin étant de l'hexane. Nos résultats correspondent à vingt-cinq clichés qui ont été lus par Monsieur le Professeur Vles.

Les courbes d'absorption quantitative ont été tracées avec les λ en abcisses et les lg Km en ordonnées.

Nous avons vérifié que la loi de Beer s'applique dans les conditions de concentrations et d'épaisseurs employées.

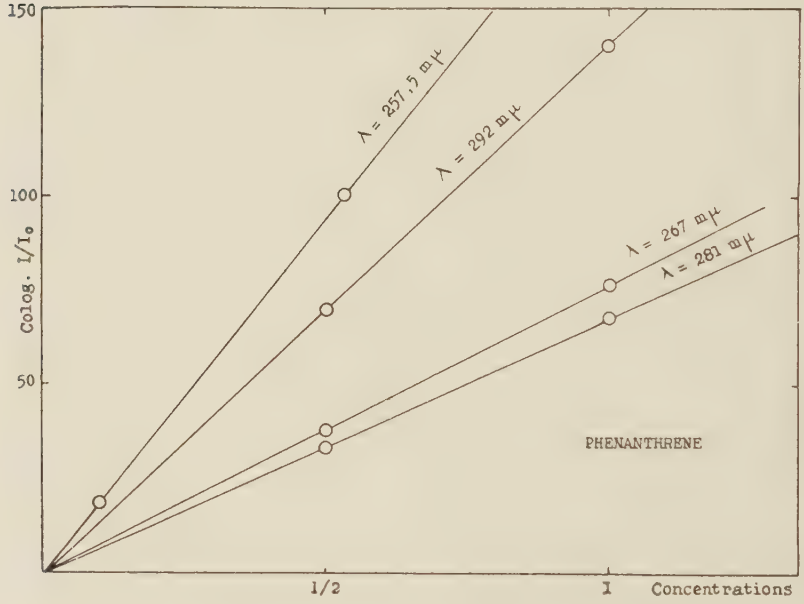


Fig. 7. — *Vérification de la loi de Beer pour le phénanthrène*

Le phénanthrène, en solution hexanique, présente trois zones d'absorption :

I. — De λ 350 à λ 300m μ, six bandes étroites de Km compris entre 100 et 1.000.

II. — De λ 300 à λ 260m μ, cinq bandes étroites de Km compris entre 1.000 et 25.000.

III. — A λ 250m μ, une bande de Km = 65.000, encadrée par deux bandes plus basses à λ 257,5 et λ 244m μ.

Les résultats sont résumés par le tableau suivant :

λ m μ		Km.10^{-2}
242 - 43	contrefort	350
245 - 46	contrefort	400
250,5	sommet	592
257,5	sommet	350
264,8	sommet	174
267,0	sommet	136
272 - 71	contrefort	138
274,0	sommet	174
281,5	sommet	118
288 - 89	contrefort	78
292,0	sommet	244
295 - 99	contrefort	1,8
308,0	sommet	3
315,0	sommet	2,09
321,9	sommet	4
326	minimum	1,65
329,8	sommet	5,22
332	minimum	1,13
338,0	sommet	6,09
342,0	minimum	0,96
345,8	sommet	7,83

2) *Analogies entre les spectres ultraviolets du phénanthrène et de la colchicine.*

Comparons les spectres ultraviolets du phénanthrène et de la colchicine : dans l'ensemble, le large massif B de la colchicine peut, avec une intensité beaucoup plus forte, être homologué au groupe I de bandes étroites du phénanthrène, et la bande A aux groupes II et III ; B est, par rapport au phénanthrène, rejeté vers le visible et A vers l'extrême ultraviolet ; on a l'impression que le spectre de la colchicine est plus étalé que celui du phénanthrène

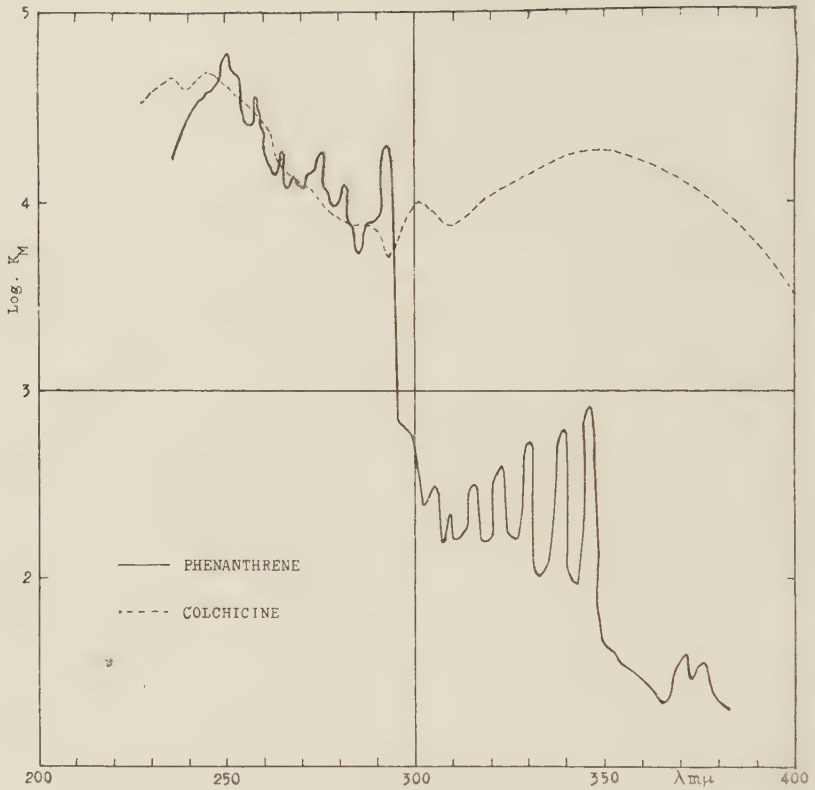


Fig. 8. — *Colchicine et phénanthrène*

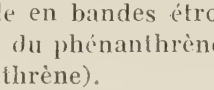
Si on passe rapidement en revue la disposition des bandes étroites du phénanthrène, on retrouve, dans le massif B de la colchicine, la trace de la bande à λ345,8mμ (maximum à λ348mμ), du groupe des bandes à λ315 et λ308mμ avec le contrefort à λ288-89μ (bande C) ; la bande à λ321mμ est réduite à un contrefort (λ320mμ). Dans l'extrême ultraviolet, aux maxima de la colchicine à λ244 et λ235mμ, correspondent les sommets du phénanthrène à λ257,5 et λ275mμ λ250,5mμ et, aux contreforts à et à λ267mμ, les deux groupes de bandes aux λ281 et λ274mμ et aux λ267 et λ264mμ.

Le spectre de la colchicine présente donc, en très simplifié, la plupart des caractéristiques du phénanthrène.

D'autre part, sous l'influence des variations de pH de la solution initiale de colchicine, des accidents du spectre du phé-

nanthrène peuvent apparaître dans celui de l'alcaloïde : contrefort à λ339m entre pH 6,5 et 10, et pH 2,5 et 1,2 (bande à λ339mμ du phénanthrène), contrefort à λ 330mμ au-dessous de pH - (bande à λ329mμ du phénanthrène). Aux pH très bas (pH 0,9) enfin, la bande peu différenciée C de la colchicine se dédouble en bandes étroites à 296mμ (contrefort entre 295 et λ298mμ du phénanthrène) et à λ310mμ (bande basse à λ 309m du phénanthrène).

b) **Phénanthrène-quinone.** — La phénanthrène-quinone, de formule



a été préparée dans le laboratoire de Monsieur le Professeur Hugel, à l'Ecole Nationale du Pétrole et des Combustibles liquides de Strasbourg, par l'oxydation du phénanthrène par l'acide chromique. Son point de fusion est compris entre 197 et 200°.

1) *Spectre ultraviolet de la phénanthrène-quinone.* — Nous sommes parti d'une solution-mère saturée dans l'alcool à 95° et filtrée. Les dilutions ont été faites, au moment de l'emploi, dans l'alcool à 95° ; les cuves employées ont de 2 à 5 cm d'épaisseur, les témoins étant de l'alcool à 95°.

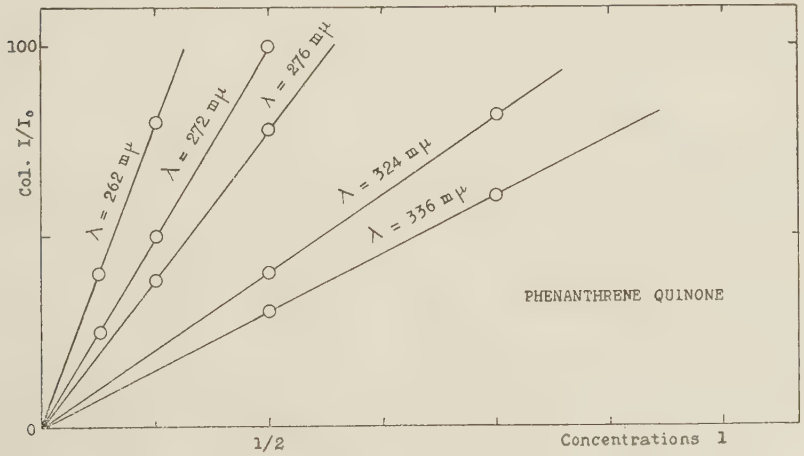


Fig. 9. — *Vérification de la loi de Beer pour la phénanthrène quinone*

Nos résultats correspondent à quinze clichés, effectués avec le spectrophotomètre Jobin et Yvon. Ces clichés ont été lus par Monsieur le Professeur Vlès.

Nous avons constaté que la loi de Beer s'applique dans les limites de concentrations et d'épaisseurs employées.

Les courbes d'absorption quantitative ont été tracées avec les λ pour abscisses et les log Km pour ordonnées.

Le spectre de la phénanthrène-quinone, en solution alcoolique, présente trois zones d'absorption.

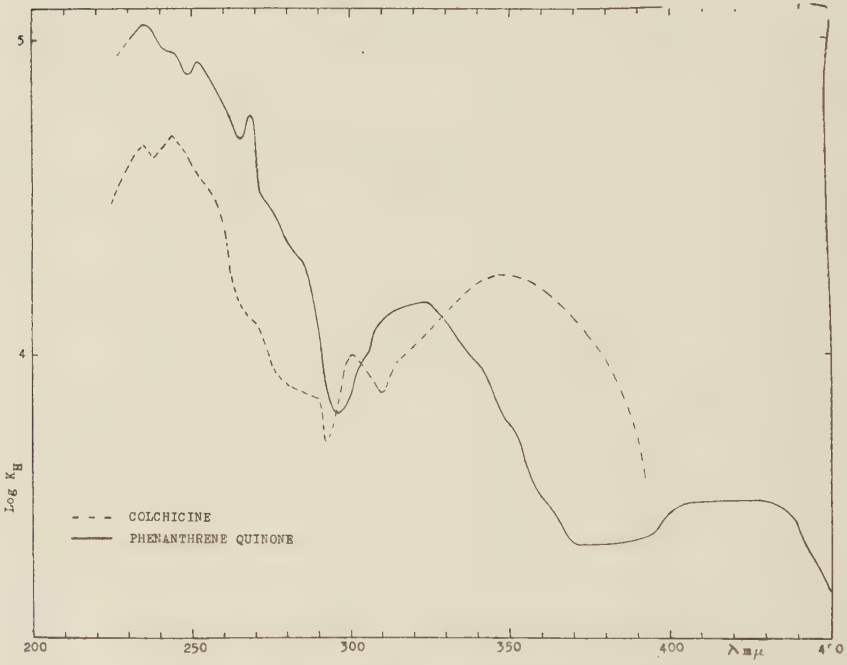


Fig. 10. — *Colchicine et phénanthrène quinone*

TABLEAU VII

Spectre ultraviolet de la phénanthrène-quinone

λ mμ	Km Mol .g/cc/cm	Log Km	λ mμ	Km Mol .g/cc/cm	Log Km
230	980 10+2	4,99	306	105 10+2	4,02
232	1.050	5,02	308	126	4,10
235	1.092	5,04	314	140	4,15
238	1.050	5,02	324	147	4,17
240	980	4,99	327	140	4,15
242	910	4,96	330	126	4,10
244,8	910	4,96	336	105	4,02
247	770	4,88	341	91	3,96
248,5	784	4,89	344	79	3,90
250	792	4,90	346	bande étroite	
251	840	4,92	348	63	3,80
254	792	4,90	353	56	3,75
255	770	4,88	354	49	3,69
258	672	4,83	356	42	3,62
260	602	4,78	361	35	3,54
262	560	4,75	364	32	3,51
265,5	490	4,69	370	25	3,40
267	518	4,71	381	25	3,40
268	560	4,75	397	28	3,45
270	392	4,59	400	32	3,51
272	315	4,50	408	35	3,54
276	280	4,45	432	35	3,54
280	224	4,35	438	32	3,51
282	210	4,32	440	28	3,48
285	189	4,28	444	25	3,40
290	105	4,02	448	21	3,32
295	64,5	3,82	452	18	3,26
300	70	3,85	455	14	3,15
302	91	3,96	462	11	3,04
			475	7	2,85

I. — De λ460 à λ390mμ, une bande très basse P, à large maximum à λ432mμ.

II. — De λ370 à λ300mμ, une bande plus haute N de sommet λ324mμ.

III. — De λ300 à λ230mμ, trois bandes très hautes M à λ268 ; 251 et 235mμ.

Le tableau suivant résume les résultats :

λm μ		Km.10^{-2}
235	Sommet	1.092
242-45	contrefort	910
247	minimum	770
251	Sommet	840
265,5	minimum	490
268	Sommet	560
272-75	contrefort	300
282-85	contrefort	189
295	minimum	65
302-306	contrefort	100
324	Sommet	147
346	B E	
348-52	contrefort	60
375	minimum	25
432	Sommet	35

2) *Analogies spectrales entre la colchicine et la phénanthrène-quinone.* — Le spectre de la phénanthrène-quinone semble assez voisin de celui de la colchicine. Les massifs A et B de la colchicine se retrouvent dans les massifs M et N de la phénanthrène-quinone, B étant décalé d'une vingtaine de mμ vers le visible par rapport à N. La bande basse C de la colchicine est réduite à un contrefort de λ302 à λ306mμ.

Dans l'extrême ultraviolet, on note, dans la colchicine, les principaux accidents du spectre de la phénanthrène-quinone : contreforts à λ272-275mμ et à λ282-85mμ (contrefort de λ275-85mλ de la colchicine) ; sommets aux μ251, 268 et 235m μ (contrefort à λ267mμ, sommets aux λ244 et λ235mμ de la colchicine).

On est donc fondé, au point de vue spectral, à rapprocher la colchicine de la phénanthrène-quinone.

c) **Autres dérivés du phénanthrène.** — Les modifications subies par le spectre du phénanthrène dans la colchicine sont comparables à celles observées dans des dérivés du phénanthrène de structure assez éloignée de l'alcaloïde : benzophénanthrène, nitro, chloro-phénanthrène. Dans le spectre du benzophénanthrène, on retrouve les massifs I, II, III et IV avec un fort décalage vers les grandes longueurs d'onde. Dans les spectres des 2-3-4 et 9 nitro et octo-chlorophénanthrène, I subsiste, II et III sont peu modifiés en intensité et en position ; il y a seulement simplification par fusion des bandes.

d) **Conclusion.** — La colchicine présente donc peu d'analogies spectrales avec les alcaloïdes du groupe de la morphine ; elle est, par contre, beaucoup plus proche du phénanthrène et de certains de ses dérivés.

Ces différences spectrales entre la colchicine et des corps de constitution chimique comparable sont assez inattendues ; elles sont cependant confirmées par des différences de propriétés pharmacodynamiques. Ce parallélisme entre des propriétés pharmacodynamiques et spectrales nous a invité à rapprocher le spectre ultraviolet de la colchicine de ceux de corps de structure chimique assez éloignée d'elle, mais de caractères biologiques analogues, les carbures cancérigènes.

II. — Interprétation de la courbe de neutralisation et du spectre ultraviolet de la colchicine

L'interprétation de la courbe de neutralisation électrométrique et du spectre ultraviolet de la colchicine a exigé une seconde approximation des mesures, et un examen comparatif avec d'autres substances (Vlès et Schuhler, 1942).

a) **Courbe de neutralisation.** — La courbe de neutralisation obtenue par voie électrométrique et la courbe de variations en fonction du pH des rapports $\frac{}{\varphi}$ de l'absorption ultraviolette, ont abouti à déterminer un certain nombre de pK ; nous avons vu que la seconde méthode, plus fine que la première, décèle éventuellement des pK de transformations plus compliqués qu'une simple dissociation électrolytique.

pK des courbes de neutralisation :										
0,7	1,8	2.5		7,2	9,7	10,3		11,6	12.6	13,1
pK des courbes :										
0,4	1,5	2,4	(6,6)	7,6	9,8	10,4	(10,8)	11,5	12,3	
Interprétation :										
O.CH^3	O.CH^3	O.CH^3		—NH	=CO	phénate		phénate	phénate	

D'après la constitution admise pour la colchicine, les principales valences susceptibles d'être touchées par la dissociation électrolytique devraient être : l'amide ; les oxyméthyles (2-3-4) ; la quinone (6) ; le groupement cétonique de la chaîne amidée. Pour raccorder cet ensemble de données, nous avons étudié (VLES et SCHUHLER) la courbe de neutralisation de l'anisole, qui nous donne les caractéristiques électrochimiques de l'oxyméthyle et celles de l'éthanamide ; celle de la paraquinone était déjà connue (Vlès). L'anisole se comporte comme un sel (phénate de méthyle $C^6H^5OCH^3$) et montre dans sa courbe deux pK fondamentaux, l'un pour l'anion (acide phénique, pKa = 10,2), et l'autre pour le cation libéré (CH^3, pKb = 1,2).

D'autre part, la fonction quinonique 6 a été étudiée par comparaison avec la paraquinone, qui a montré deux pK à 10,5 et à 11,4 reliés à ses deux quinones. Enfin l'éthanamide a présenté plusieurs pK, dont le principal, relatif à l'amide, est à pKa = 4,8, et un autre probablement relatif au CO énolisé sur pKa' = 8,8.

On peut donc conclure (Vlès et Schuhler) que les propriétés des trois oxyméthyles 2-3-4 de la colchicine engagent six pK, dont trois pK basiques échelonnés entre pH 0,6 et 2,3, l'enlèvement des méthyles mettant en jeu une transformation progressive du noyau benzoïde et quinoïde ; et trois pK d'anions phénoliques aux pH 10,3 ; 11,6 et 12,6. Il est probable, d'autre part, que le pKa de l'amide de la colchicine est celui à 7, l'énolisation de la fonction cétonique devant se passer sur 9,7.

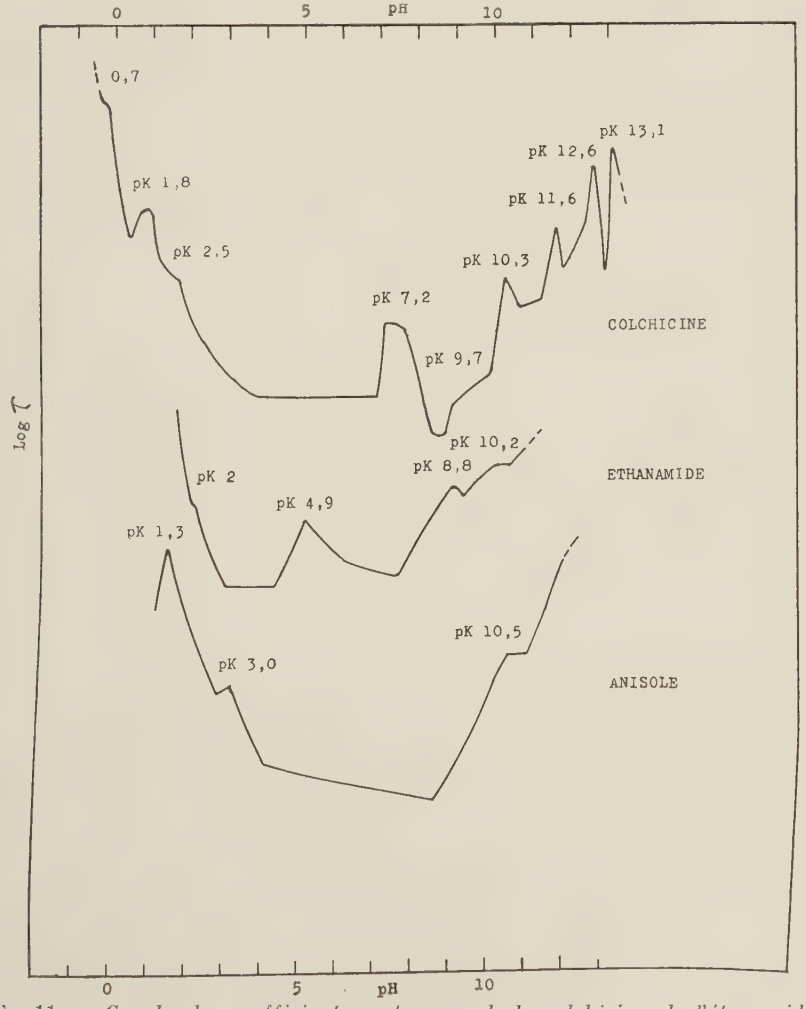


Fig 11. — *Courbe des coefficients —tampon de la colchicine, de l'étanamide et de l'anisole*

b) **Spectre ultraviolet.** — La colchicine est considérée classiquement comme dérivant du groupe du phénanthrène et, dans le chapitre précédent, nous avons montré les analogies spectrales que l'on peut relever entre l'alcaloïde et ce carbure. Mais ces analogies d'aspect ne semblent pas suffisantes pour expliquer le spectre de la colchicine ; en réalité, le phénanthrène a un spectre à étages de bandes étroites qui répondent à une loi : $\frac{1}{\lambda} = an - bp$, où les n représentent la série des bandes étroites d'un étage, et les p les étages successifs ; les divers étages s'appliquent à des états de repos différents d'un même chromophore. Quoique dérivant d'une telle structure, la colchicine a acquis des caractères de dissymétrie par la disparition d'un certain nombre de doubles liaisons et l'introduction de chromophores disparates, et nous avons cherché à préciser les caractères particuliers des diverses bandes. On peut, en première approximation, considérer au point de vue spectral la molécule de colchicine comme formée de trois éléments principaux : un noyau benzoïde A (assimilable à un pyrogallate de méthyle) auquel se sont associés d'une part un noyau quinoïde C d'orthoquinone, et d'autre part une chaîne amidée (isopropylethanamide). Ces trois éléments sont eux-mêmes des complexes de chromophores partiellement superposés, mais sans se confondre entièrement.

Si on compare les divers rapports $\frac{}{}$ de l'absorption ultraviolette en fonction du pH, échelonnés dans l'échelle des longueurs d'onde (tableau VI), on voit (Vlès et Schuhler) que les rapports engageant l'absorption entre λ310 et λ280mμ, c'est-à-dire la bande C et A_3, se rapportent au pK de 7,2, c'est-à-dire correspondant à l'amide ; les rapports entre λ310 et λ267mμ (bande C, A_3, A_1) touchent également la libération des oxyméthyles, c'est-à-dire engagent une transformation du noyau benzoïde en quinoïde, tandis que les rapports 315, 358 (c'est-à-dire B_2 et B_1) sont mis en jeu par l'ionisation des fonctions phénoliques — 315 à 339 (bande B2 et une partie de la bande B_1) par le noyau quinonique.

La bande la plus ultraviolette A_1, A_2, n'est touchée qu'avec l'un des oxyméthyles, c'est-à-dire par une transformation du type quinoïde du noyau benzoïde. La bande A_3 paraît touchée par tous les facteurs à la fois, probablement parce que sa posi-

TABLEAU VIII

Comparaison des pK électrolytiques et des pK obtenus par les rapports d'absorption

φ pK électrolyt.											
	0,7	1,8	2,5		7,2	9,7	10,3		11,6	12,6	13,1
371/257	0,1	1,5	2,3	—	—	9,4	10,1	—	—	(—)	
358/257	0,3	1,5	2,4	7,1	7,6	9,8	10,4	—	11,0	(12,3)	
348/257	0,5		2,5				10,0		11,0	(12,3)	
344/257	0,2	—	—	—	—	—	10,0	—	11,0	(12,3)	
339/256	0,2	—	—	—	—	9,8	—	—	11,1	(12,2)	
335/257	0,4					9,8	10,8		12,2	(12,2)	
330/257	0,2	—	—	—	—	9,7	10,3	—	11,5	(12,3)	
325/257	0,2				—	9,8	10,4			(12,3)	
320/257	0,8	—	2,6	—	—	—	10,5	—	11,5	(12,3)	
315/257	0,5	—	2,4	—	—	9,3	10,0	—	11,5	(12,2)	
310/257	0,5	1,8	2,2		7,0			—			
300/257	0,1	1,2	2,6	6,7	7,8	—	—	—	—	—	
290/257	0,5	1,6	2,3	6,6	7,5	—	—	—	—		
285/257	(-0,5) 0,6	1,6	2,3	6,5	7,5	9,4	10,0	10,8	11,5	(12,2)	
280/257	0,4	1,6	2,3	7,1	7,6	9,4	10,0	16,8	11,4	(12,3)	
267/257	0,2	1,5	2,3	—	—	—	10,2	—			
262/257	—	—	—	—	—	—	—	—	11	—	
244/257	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
232/257	0,2										

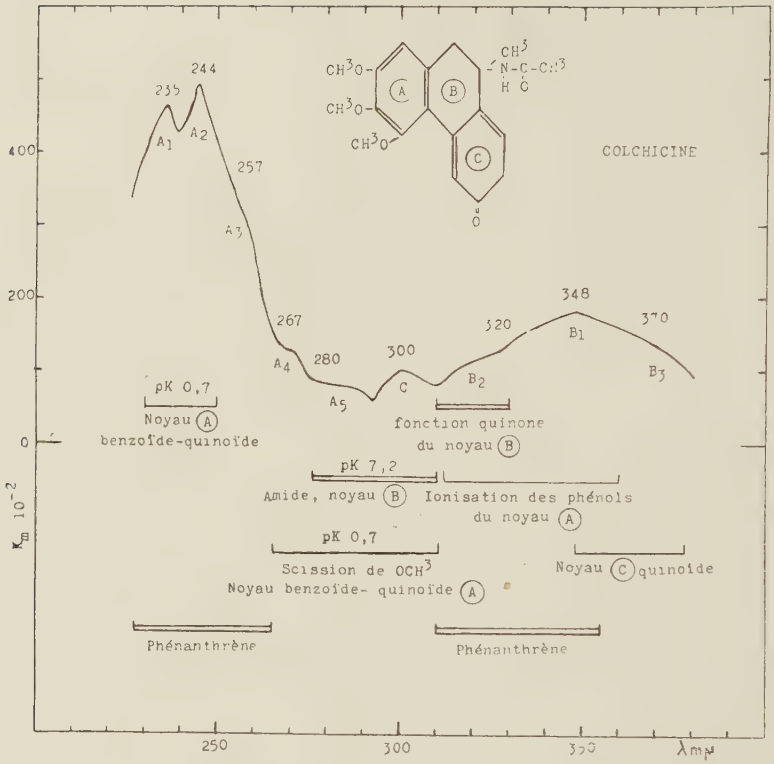


FIG. 12. — *Interprétation du spectre ultraviolet de la colchicine.*

tion médiane la fait atteindre par les contreforts de tous les éléments. La bande B_3, flanc le moins réfrangible de B, est également touchée par les diverses transformations quinoïdes.

D'ailleurs, si l'on essaie de mettre en série les nombres d'onde des différentes bandes, il vient une série linéaire pour les trois bandes $\lambda = 267$; 244 ; 235 mμ $\left(\frac{1}{\lambda} = 374{,}5 ; 409{,}8 ; 444{,}4\right)$ et une autre série indépendante pour les trois bandes $\lambda = 348$; 320 ; 267mμ $\left(\frac{1}{\lambda} = 287{,}3 ; 312{,}5 ; 374{,}5\right)$, ces deux séries pouvant être attribuées indépendamment aux deux noyaux. La bande

353,3 ne se place sur aucune des deux séries, ce qui étaye sa relation avec un chromophore indépendant, dans le cas présent l'amide.

D'autre part, avec une formule empirique connue (Vlès 1942), nous avons calculé les chromophores de la colchicine au moyen des fonctions

$$\psi = \frac{\log M}{\lambda}$$

$$\frac{\lambda x}{\lambda y} = \frac{\psi}{\psi_1} = \frac{\lambda x}{\log Mn_0}\left(\frac{\log My_1}{\lambda y_1} + \ldots\ldots + \frac{\log My_n}{\lambda y_n}\right) \frac{1}{n}$$

où λx et λy sont les longeurs d'onde des chromophores combinés pris sur le spectre de la colchicine, λx λy ..... celles des n chromophores origine de poids moléculaire M. La formule donne le rapport $\frac{\lambda x}{\lambda y}$ et, connaissant λx, on trouve λy.

ce calcul apporte un certain nombre de confirmations aux interprétations précédentes.

Nous avons calculé la colchicine, en première approximation, suivant cinq combinaisons différentes.

1° Un phénanthrène ayant fixé un O cétonique, trois oxyméthyles et une chaîne éthanamide.

2° Un diphényle ayant fixé un O cétonique, trois oxyméthyles et une éthanamide.

3° Un acide pyrogallique salifié par trois méthyles et ayant fixé une benzoquinone (admise para) et une éthanamide.

4° Un benzène ayant fixé une benzoquinone, trois oxyméthyles et une éthanamide.

5° Une benzoquinone (p) ayant fixé un acide pyrogallique et une éthanamide.

Dans ces diverses combinaisons, on a négligé $=CHOCH^3$ et assimilé le plus souvent l'isopropyléthanamide à une simple éthanamide. Le tableau ci-dessous donne le résultat des calculs et montre qu'un grand nombre de bandes de la colchicine peuvent ainsi être prévues.

TABLEAU IX

Calcul des bandes de la colchicine d'après les chromophores

CHROMOPHORES ORIGINE					COLCHICINE		
X_0	Y_0	λX_0	λY_0	$a = \frac{\psi y}{\psi x}$	λx base	λy calculé	λy réel
Phénanthrène	= O — OCH3 éthanamide	250,5	197 211 257	0,763	244 267	319,2 349,2	320 348
»	»	271	»	0,826	235	284,5	285
»	»	308	»	0,939	267 348 306	284,4 370,6 318,2	285 370 329
Diphényle	= O — OCH3 éthanamide	249	197 211 257	0,774	285	368,2	370
»	»	260		0,811	306 244	369,2 300,8	370 300
Acide pyrogallique	— CH3 benzoquinone éthanamide	265	150 250 257	0,914	244 329 339	367,2 350 371	267 348 370
Benzène	Benzoquinone — OCH3 éthanamide	254	250 211 257	0,966	235	243,2	241
»		249		0,949	285 254 320 348	299,6 267,6 338,9 368,7	300 267 330 37
Benzoquinone (p.)	acide pyrogallique éthanamide	250	265 257	0,884	306 235 285	339 265,8 322,3	320

III. — Relations entre les propriétés spectrales de la colchicine et celles des carbures cancérigènes

Notre attention a été attirée par la similitude de certains caractères biologiques de la colchicine et des carbures cancérigènes à noyau anthracénique ou pyrénique. En effet, les auteurs ont signalé des propriétés communes et Havas souligne les analogies de réaction des plantes et des animaux vis-à-vis de certains agents « cancérigènes » et « cancéricides » de ces derniers ; il relève, en particulier, celles constatées à la suite de l'administration de substances qui, comme la colchicine, possèdent un noyau phénanthrène (Havas) (70 *a*), (Levine). Les cancers dûs au 3-4 benzopyrène et au 1-2-5-6 benzanthracène s'accompagnent d'une forte hyperleucocytose qui disparaît après l'ablation chirurgicale de la tumeur (Tchakhotine) (116 *a*), or les injections de colchicine provoquent également une hyperleucocytose (Dixon et Malden) (44), (Lits) (86).

D'autre part, les figures de disjonction introduites dans la cinèse par la colchicine sont analogues à celles produites par certaines substances cancérigènes. Ainsi, Hearne (70 *b*) décrit des figures de « chromosome pairing » et de « chiasma » dont les fibroblastes des Souris traitées par le méthylcholanthrène ; pour Levan (38), dans *Allium* soumis à l'influence de la colchicine, au stade de chromosomes pseudodiacinétiques succède un stade de séparation pendant lequel les homologues sont disposés en « paires de ski » ; ce stade a été retrouvé par Gavaudan dans *Vicia faba* (61 *d*).

De jeunes Soleils, dont on a badigeonné l'axe hypocotylé et la tige avec du benzopyrène, présentent, de place en place, de légères efflorenscences blanchâtres dues à des formations cellulaires (Berthelot et Amoureux) (20 *b*) ; leur croissance est ralentie et la plante, la plupart du temps, se dessèche. Or la colchicine inhibe et arrête aussi la croissance des plantes.

Dans le métabolisme enfin, la colchicine et les carbures cancérigènes ont une action comparable : l'inhibition de la déshydrogénase lactique. Les carbures s'opposent à la décomposition de l'acide lactique en agissant sur le co-ferment des déshydro-

génases lactiques (Boyland). Comme on attribue à la colchicine, comme à ces corps, un noyau phénanthrène, l'alcaloïde inhiberait peut-être les déshydrogénases lactiques par un mécanisme analogue (Arvy) (9).

Analogies spectrales, — Nous avons cherché si cette parenté biologique se retrouvait dans le domaine spectral. Or, le spectre de la colchicine présente des analogies d'aspect avec ceux de certains de ces carbures cancérigènes, comme le méthylcholanthrène, le benzopyrène, le benzanthracène. On retrouve, dans ces corps, les différentes régions spectrales de la colchicine et la similitude est surtout frappante pour le benzopyrène et le benzanthracène.

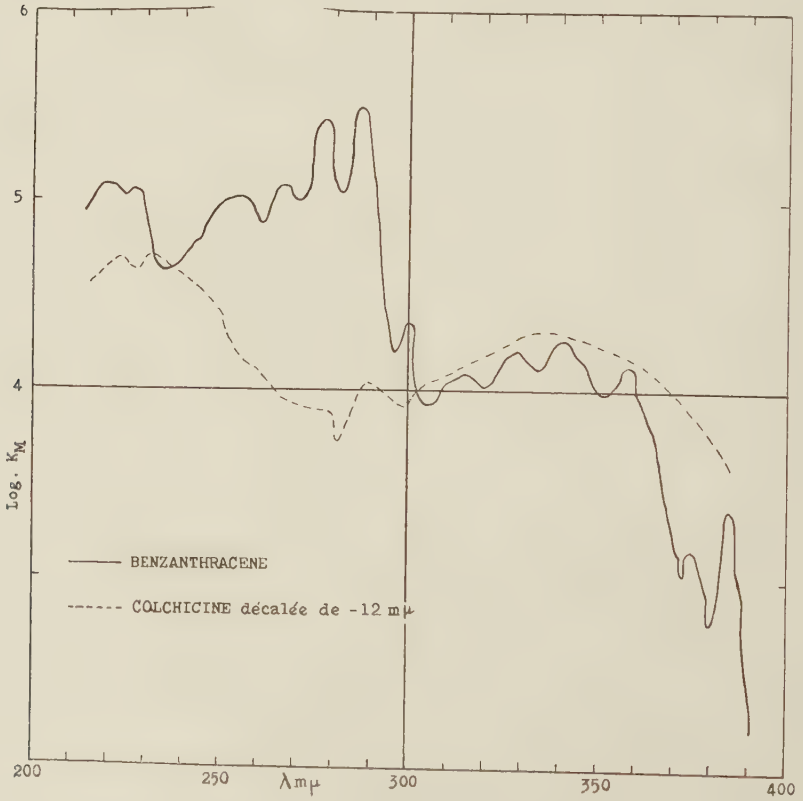


Fig. 13. — *Colchicine et benzopyrène*

Pour comparer les spectres de ces corps avec celui de la colchicine, nous nous sommes reporté aux spectres ultraviolets des carbures réalisés par Mayne Ord et Roe (152).

Dans le benzanthracène, on peut distinguer trois groupes de bandes I, II et III. Or, si on fait subir au spectre de la colchicine un décalage de 12mμ vers les petites longueurs d'onde, on retrouve I en B et III en A, II étant réduit à la bande basse C et aux contreforts à λ267 et entre λ275-285m μ

De même, le spectre ultraviolet du benzopyrène présente trois groupes de bandes I, II et III. Si on déplace le spectre de la colchicine d'une vingtaine de mμ vers le visible, I peut être homologué avec B, III avec A. La bande C est réduite, dans le spectre du benzopyrène, à un contrefort vers λ380m μ, le massif II de ce spectre étant réduit aux deux contreforts de la bande A de la colchicine

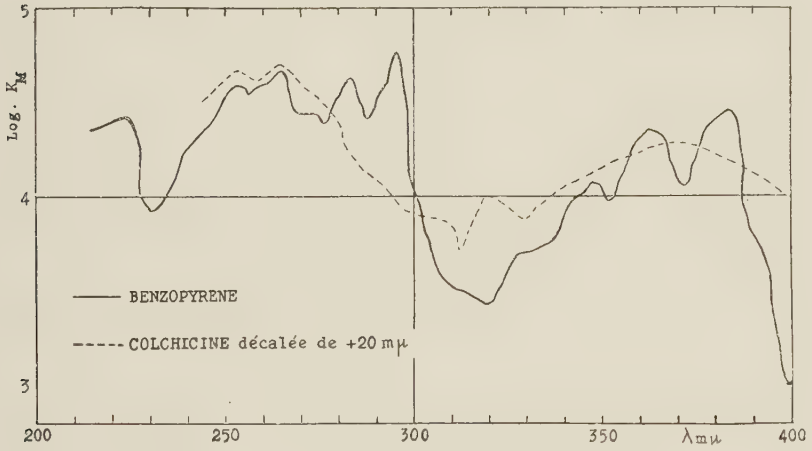


Fig. *14*. — *Colchicine et benzanthracène*

Ces rapprochements entre la colchicine et les carbures cancérigènes — aussi bien que les différences entre la colchicine et les alcaloïdes de son groupe chimique — sont extrêmement curieux, car nous avons ainsi un certain nombre d'arguments biologiques qui recoupent des propriétés physico-chimiques. On pourrait sans doute objecter que ces caractères biologiques ne sont pas tous spécifiques de la colchicine ou des carbures cancérigènes. Ainsi, des corps très divers, non cancérigènes, provoquent, comme la colchicine, des anomalies et des retards dans

le développement des plantes ; ce sont, par exemple, l'acénaphtène (KOSTOFF-GAVAUDAN) (61 *a*), le phényl-uréthane (LEFÈVRE) (37), le paradichlorobenzène (SIMONET et GUINOCHET) (50), l'acide phénylcrotonique (SOLACOLU). De même, un cosps extrêmement différent de la colchicine, la ricine, détermine aussi la strophosomie chez l'embryon de poulet (ANGEL et LALLEMAND) (8). D'une manière générale, d'ailleurs, des corps de natures chimiques très différentes peuvent avoir les mêmes effets physiologiques — la thérapeutique en offre de multiples exemples. Mais dans le cas particulier des phénomènes d'absorption, les contradictions entre les propriétés physico-chimiques et la structure des corps sont inattendues, car de nombreuses recherches ont permis d'établir des relations quantitatives entre les spectres d'absorption et la constitution chimique des corps.

Quelles que soient les raisons invoquées pour les expliquer, ces analogies spectrales et biologiques entre la colchicine et les corps cancérigènes n'en sont pas moins troublantes ; on peut se demander pourquoi la parenté biologique et la parenté spectrale sont en désaccord avec les données généralement admises sur la constitution chimique de la colchicine et si celle-ci ne devrait pas être soumise à révision.

La comparaison que nous venons de faire entre le spectre de la colchicine et ceux des spectres des carbures cancérigènes, montre une parenté évidente ; mais il ne faut pas oublier, dans la comparaison biologique, que c'est en réalité l'oxydicolchicine qui est le corps actif, beaucoup plus que la colchicine. La comparaison spectrale complète exigerait donc de faire appel à l'intermédiaire du spectre de la dicolchicine ; malheureusement, nous n'avons pu, dans les circonstances actuelles, préparer ce corps. Le problème reste donc ouvert de ce côté.

CONCLUSIONS

L'étude physico-chimique de la colchicine est importante, étant donné les propriétés biologiques spéciales (stathmocinèse) que DUSTIN a décrites pour ce corps.

1° L'étude électrochimique de la dissociation de la colchicine, au moyen des courbes de coefficients-tampon, a indiqué neuf constantes de dissociation (pK) aux pH 0,7 ; 1,8 ; 2,5 ; 7,2 ; 9,7 ; 10,3 ; 11,6 ; 12,6 et 13,1. La variation de l'absorption ultraviolette en fonction du pH (rapports $\frac{}{\varphi}$) en a montré dix qu'on peut rattacher aux précédentes.

2° L'étude du spectre ultraviolet de la colchicine montre que ce corps est aberrant au point de vue spectral et que, contrairement à ce qu'on pouvait attendre, il se classe mal parmi les alcaloïdes auxquels sa structure chimique devrait le rattacher (groupe de la morphine). Par contre, son spectre est plus proche de ceux du phénanthrène et de certains de ses dérivés ; on peut aussi facilement rendre compte de beaucoup des propriétés spectrales de la colchicine en la considérant à la manière d'un pyrogallate de méthyle ayant fixé un noyau quinonique et une chaîne amidée.

Par son spectre ultraviolet, la colchicine offre certaines analogies avec des carbures cancérigènes à noyau anthracénique ou pyrénique. Ces analogies spectrales ont l'intérêt de souligner le parallélisme des propriétés biologiques communes à la colchicine et à ces carbures.

Clermont-Ferrand, le 10 juillet 1942

Vu :

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,

André FORSTER.

Vu :

Le Président de Thèse,

Fred VLES.

Vu et permis d'imprimer :

Clermont-Ferrand, le 11 juillet 1942.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,

Pour le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

A. DANJON.

BIBLIOGRAPHIE

ETUDE BIOLOGIQUE DE LA COLCHICINE

1. Allen (E), Smith (G) and Gardner (W) : A short Test of Ovarian Follicular Hormone and other Estrogens. *Endocrinology* 21. 412, 1937.
2. Amoroso (E.-C.) : Colchicine and Tumour Growth. *Nature* 135. 266, 1935.
3. Ancel (G) : Recherches sur l'action comparée de la colchicine et d'autres substances chimiques sur l'embryon de Poulet. *Thèse Pharmacie,* Strasbourg, mars 1940.
4. Ancel (P) et Lallemand (S) : Sur la tératologie de la strophosomie expérimentale chez le Poulet. *C. R. Soc. biol.* 130. 285, 1939.
5. Ancel (P) et Lallemand (S) : Sur le diagnostic précoce de la strophosomie d'origine colchicinique chez l'embryon de Poulet. *C. R. Soc. biol.* 130, 1396, 1939.
6. Ancel (P) et Lallemand (S) : Sur la réalisation, au moyen de la colchicine, d'embryons de Poulets célosomiens. *C. R. Soc. biol.* 130. 1399, 1939.
7. Ancel (P) et Lallemand (S) : Sur la spécificité de l'action tératologique de la colchicine sur l'embryon de Poulet. *C. R. Ac. Sc.* 210. 710, 1940.
8. Ancel (P) et Lallemand (S) : Action de divers alcaloïdes sur le développement de l'embryon de Poulet. *Soc. phys. biol. F.* 15, n° 42, 1941.
9. Arvy (L) : Les effets biologiques de la colchicine. *Rev. Sci. Paris,* 79, 151, 1940.
10. Arvy (L) et Caridroit (F) : Action de la colchicine sur les oiseaux. *C. R. Soc. biol.* 134, 452, 1940.
11. Arvy (L) et Caridroit (F) : Action des doses faibles de colchicine sur le plumage des oiseaux. *C. R. Soc. biol.* 134, 499, 1940.
12. Awad (A) : Recherches sur l'action tératogène de substances à noyau phénanthrène. *Thèse Pharm.* Strasbourg 1940.
13. Bastenie (P) et Zylberszac (S) : Détection de la stimulation thyroïdienne par l'extrait antéhyphophysaire. *C. R. Soc. biol.* 126, 46, 1937.
14. Bastenie (P) et Zylberszac (S) : Détection de l'action stimulatrice du propionate de testostérone sur les vésicules séminales du Rat. *C. R. Soc. biol.* 126, 891, 1937.
15. Bastenie (P) et Zylberszac (S) : Action de l'extrait antéhypophysaire sur l'appareil génital du Cobaye impubère. *C. R. Soc. biol.* 126, 1282, 1937.

16. Bastenie (P) et Zylberszac (S) : Doses croissantes de propionate de testostérone sur l'appareil génital du mâle castré. *C. R. Soc. biol.* 126, 1283, 1937.
17. Bastenie (P) et Zylberszac (S) : Stimulation de la parathyroïde. *C. R. Soc. biol.* 127, 822, 1938.
18. Bates (H.-G.) : Colchicine induced polyploïdy in nature. *Nature*
19. Bates (H.-G.) : Polyploïdy induced by colchicine and its economic possibilities. *Nature* 144, 315, 1939.
20. Beasly (J.-O.) : Production de polyploïdes dans *gosspyrium*. *J. Heredity* 31, 39, 1940.
20 *a*. Berthelot (A) et Amoureux (G) : Sur la sensibilité des plantes aseptiques à quelques substances cancérigènes. *C. R. Ac. Sc.* 204, 517, 1937.
21. Blakeslee (A.-F.) et Avery (A.-G.) : *J. of Heredity*, 28, 393, 1937.
22. Blakeslee (A.-F.) : Dédoublement du nombre de chromosomes chez les plantes par traitement chimique. *C. R. Ac. Sc.* 205, 476, 1937
23. Boyland (E), Boyland (M.-E.) : Etudes sur le métabolisme des tissus ; XII[e] Action de la colchicine sur les tumeurs de souris transplantées, induites et spontanées. *Biochem. J.* 34, 280, 1940.
24. Brown (N.-A.) : La colchicine comme substance préventive, inhibitrice et nécrosante pour les tumeurs végétales. *Phytopathology* 29, 221, 1939.
25. Brues (A.-M.) : The effect of colchicine of regenerating liver. *J. of. physiol.* 86, 63 P, 1936.
26. Brues (A.-M.) et Cohen : Effects of colchicine and related substances on cell division. *Biochem. J.* 10, 1363, 1936.
27. Brues (A.-M.) et Marble (B.-B.) : Effets de la colchicine et de l'irradiation sur la croissance des tissus normaux et des tumeurs. *Am. J. Ca* 38, 159, 1940.
28. Bungo (W) : Observations vitales sur l'action de la colchicine sur la mitose et spécialement sur l'image du fuseau. *Cytologia* 11, 93, 1940.
29. Bureau (V) et Vilter (V) : Action de la colchicine étudiée sur les cellules épithéliales de l'Axolotl. *C. R. Soc. biol.* 132, 553, 1939.
30. Bureau (V) et Vilter (V) : La colchicine doit-elle être considérée comme un stimulant de la division cellulaire. *C. R. Soc. biol.* 132, 558, 1939.
31. Bursian (K) : Uber das Colchicin, *Ber dtsch. chem. Gesell.* 71, 245, 1938.
32. Busquet (H) : Sur l'activation des effets circulatoires des substances sympathicomimétiques par la colchicine. *C. R. Soc. biol.* 130, 870, 1939.
33. Carnot (P) et May (R.-M.) : Régénération du rein chez le Rat, étudiée au moyen de la colchicine. *C. R. Soc. biol.* 128. 641, 1938.
34. Chabrolin (C) : Relation entre la fonction chimique de quelques composés organiques et leur toxicité sélective pour les plantules de Phanérogames. *C. R. Ac. Sc.* 210, 262, 1940.
35. Clearkin (P.-A.) : The Effect of colchicine of normal and neoplastic tissues in Mice. *J. of Pathol. and Bact.* 44, 469, 1937.

36. Cohen (A) et Cook (J.-W.) and Miss Roe : Some observations on the structure of colchicine. J. *Chem Soc.* 1940.

37. Constantini (T) :Mitogénèse et colchicine dans la racine d'oignon. *Bull. Hist. Techn. micro.* 17, 97, 1940.

38. Cook (J.-W.) and Engel (L) : Syntheses of a simple analogue of N-acetyl-colchicinol-methyl-ether. *J. Chem. Soc.* 198, 1940.

39. Delcourt (R) : Le choc caryoclasique chez les amphibiens. *Arch. int. Med. exp.* 13, fasc. 3, 1938.

40. Dermen (H) et Scott (D.-H.) : Polyploïdie colchicinique chez le pêcher. *Proc. Am. Soc. Horti. Sci.* 36, 299, 1938.

41. Dermen (H) et Darrow (G.-M.) : Fraisiers tétraploïdes et 16-ploides obtenus par la colchicine. *Proc. Am. Soc. Horti. Sci,* 36, 300, 1938.

42. Dermen (H), Brown (N.-A.- : Etude cytologique des effets de la colchicine sur les tumeurs des plantes. *Am. J. Ca,* 38, 169, 1940.

43. Dittmar (C) : Au sujet de quelques composés efficaces de la chimiothérapie de tumeurs transplantées. *Z. kresbsforsch.,* 49, 515, 1939.

44. Dixon (W.-E.) and Malden (W) : Colchicine with special Reference to ists Mode of Action and Effect on Bone Marrow. *J. of. Physiol.,* 37, 50, 1908.

45. Dodel (P) et Dastugue (G) : Influence de la colchichine sur la croissance des larves d'amphibiens, *Clermont Médical,* 63, 31, 1939.

46. Donadalle (R.-A.) : Colchicine, stimulant des mutations du lin. *Italia agric.,* 76, 695, 1939.

47. Dorsey (E) : Le dédoublement des chromosomes dans les céréales. *J. Heredity,* 30, 393, 1939.

48. Dustin (P) : Contribution à l'étude des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales — 2e mémoire : Action de la colchicine sur le Sarcome greffé, type Cocker, de la Souris. *Bull. Ac. Roy. Med. Belg.,* 13, 487, 1934.

49. Dustin (A.-P.) : La chimiothérapie du cancer est-elle réalisable ? *Ligue Française contre le Ca.,* 44, 1934.

50. Dustin (A.-P.) : La radiothérapie et la chimiothérapie envisagées à la lumière des travaux sur les chocs caryoclasiques. *J. de Sc. Méd. Lille,* 49, 11, 561, 1934.

51. Dustin (A.-P.) : La colchicine, réactif de l'imminence caryocinétique. *Arch. Port. des Sc. biol.,* 5, 38, 1936.

52. Dustin (A.-P.) : La colchicine et ses applications à l'analyse de quelques problèmes de cytophysiologie. Vol. Jubil. Prof. Demoor, Bruxelles 1937.

53. Dustin (A.-P.) : Histoire des poisons caryoclasiques et exposé de quelques-unes de leurs nouvelles applications à la pathologie expérimentale. *Montpellier Med.,* 26, 93, 1939.

54. Dustin (A.-P.) et Grégoire (M. Ch.) : Contribution à l'étude des poisons caryoclasiques sur les tumeurs animales — 1er mémoire : Action du cacodylate de soude et de la trypaflavine sur le sarcome greffé, type cocker, de la Souris. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belg.* 12, 585, 1933.

55. Dustin (A.-P.) et Chodowski : Etude de la cicatrisation par la réaction colchicinique. *Congrès des Anat.* 170, Marseille 1937.
57. Fremdsen (K.-J.) : Polyploïdie provoquée par la colchicine chez *Beta vulgaris L. Der Züchter* 11, 17, 1939.
58. Fuhner : Die Colchicingruppe. *Handbuch der Exp. Pharm.* II Band Berlin 1920 Springer Edit.
59. Gavaudan (P. et N.) : Mécanisme d'action de la colchicine sur la caryocinèse des végétaux. *C. R. Soc. biol.*, 128, 714, 1938.
60. Gavaudan (P), Gavaudan (N), Pomriaskinsky, Kobozieff (N) : Sur l'influence de la colchicine sur la caryocinèse dans les méristèmes radiculaires de l'*Allium copa. C. R. Soc. biol.*, 126, 705, 1937.
61. Gavaudan (P) et Kobozieff (N) : Action de la colchicine sur la caryocinèse et la cytocliérèse des chlamydomonadinées. *C. R. Soc. biol.*, 127, 790, 1938.
61 *a.* Gavaudan (P et N) et Durand (J.-F.) : Sur la similitude d'action de l'acénaphtène et de la colchicine dans l'inhibition de la caryocinèse. *C. R. Soc. Biol.* 129, 559, 1938.
61 *b.* Gavaudan (P et N) et Durand (J.-F.) : Action de l'acénaphtène et du diphényle sur la caryocinèse. *C. R. Soc. biol.* 130, 53, 1939.
61 *c.* Gavaudan (P et N) et Durand (J.-F.) : Action exercée sur la caryocinèse et la cytodiérèse par quelques hydrocarbures et leurs dérivés. *C. R. Ac. Sc.* 2-8, 593, 1939.
61 *d.* Gavauda« (P et N) : Comparaison du mode d'action de quelques substances inhibitrices de la caryocinèse. *C. R. Soc. biol.* 130, 432, 1939.
61 *e.* Gavaudan (P et N) et Durand (J.-F.) : Sur les anomalies de la caryocinèse et de la cytodiérèse provoquées par le naphtalène et les β naphtyl-éthers. *C. R. Soc. biol.* 130, 1234, 1939.
61 *f.* Gavaudan (P et N) : Action de l'apiol sur la caryocinèse et la cytodiérèse chez quelques Phanérogames. *C. R. Ac. Sc.* 209, 805, 1939.
61 *g.* Gavaudan (P et N) : Action sur la caryocinèse, la cytodiérèse et la morphogénèse des végétaux de quelques dérivés d'hydrocarbures cycliques. Rôle de la constitution chimique et des propriétés physiques. *C. R. Soc. biol.* 133, 348, 1940.
62. Garrigues (R) : Action de la colchicine et du chloral sur les racines de *Vicia faba. C. R. Sc.*, 208, 461, 1939.
63. Geitler (L) : Polyploïdie des tissus persistants des plantes supérieures. *Ber. dtsch. bot. ges.*, 58, 131, 1940.
64. Glotov (V) : Effet combiné de la colchicine et de l'hétéroxanthine ur un Basilic producteur de camphre. *C. R. Ac. U. R. S. S.*, 24, 400, 1939.
65. Grewe (R) : Uber die Iodo-methoxy-phtalsaüre aus Colchicin. *Ber. dtsch. Chem. Gesell.*, 71, 907, 1938.
66. Guyer (M.-F.), Claus (P.-E.) : Effets destructeurs sur le carcinome de la colchicine suivie d'eau distillée. *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 43, 272, 1940.
67. Hamet (R) : Sur une propriété physiologique nouvelle de la colchicine. *C. R. Soc. biol.* 118, 1192, 1935.

68. Havas (L) : L'action de la colchicine sur le développement du phytocarcinome de la Tomate. *Bull. Ass. frse pour l'ét. du Ca,* 26, 634, 1937.
69. Havas (L) : Growth of induced plant Tumours. *Nature* 143, 789, 1939.
70. Havas (L) : Influence of Colchicine on the sexually induced colour change of Rhodeus amarus. *Nature* 143, 809, 1939.
70 *a.* Havas (L) : Follicular Hormone and Plant Tumours. Nature 136, 516, 1935.
70 *b.* Hearne (E.-M.) : Induced chiasma Formation in Somatic Cells by a Carcinogenic Hydrocarbone. *Nature* 138, 291, 1936.
71. Higbee (E) : Quelques résultats d'injections de colchicine. *Sci. N. Y,* 92, 80, 1940.
72. Jacobson (T) : Action de la colchicine sur le cœur. *C. R. Soc. biol.* 93, 1178, 1925.
73. Jacobson (T) : Action de la colchicine sur l'intestin et l'utérus. *C. R. Soc. biol.* 93, 1182, 1925.
74. Jonzes, Diacon : Toxicologie, 4e édition, Paris 1924,Maloine et fils édit.
75. Keppel (D.-M.) et Dawson (A.-B.) : Effets of colchicine on the cleavage of the frog's egg (Rana pipiens). *Biol. Bull.* 76, 153, 1939.
76. Kostoff (N.-K.) : Méthodes pour provoquer la polyploïdie artificielle par le traitement à la colchicine. *C. R. Ac. URSS,* 23, 482, 1939.
77. Lallemand (Mme S.) : Réalisation expérimentale, à l'aide de la colchicine, de Poulets strophosomés. *C. R. Ac. Sc.,* 207, 1446, 1938.
78. Lallemand (Mme S.) : Action de la colchicine sur l'embryon de Poulet à divers stades du développement. *C. R. Ac.* 208, 1048, 1939.
79. Lapin (V.-K.) : Production par traitement colchiciné d'un Basilic amphidiploïde. *C. R. Ac. Sc. URSS,* 23, 84, 1939.
80. Leblond (C.-P.) : Action de la prolactine sur le jabot de pigeon. *Congrès Anat.* Marseille 1937.
81. Leblond (C.-P.) et Segal (G) : Action de la colchicine sur les surrénales et les organes lymphatiques. *C. R. Soc. biol.* 128, 995, 1938.
82. Lettre (H) : Mitoelgifte und ihre Beziehung zu Naturstoffen. *Naturwiss,* 30, 34, 1942.
83. Levan (A) : Influence de la colchicine sur la meiose chez *Allium. Hereditas* 25, 9, 1939.
84. Levan (A) : Tétraploïdie et octoploïdie induites par la colchicine chez un Pétunia diploïde. *Hereditas* 25, 109, 1939.
85. Levan (A) and Rasmusson (J) : Effect of colchicin on *Allium. Nature* 143, 607, 1939.
86. Lits (F) : Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. *C. R. Soc. biol.* 115, 1421, 1934.
87. Lits (F) : Action de la colchicine sur l'ovaire de la Souris blanche. *C. R. Soc. biol.* 118, 393, 1935.
88. Mairet et Combemale : Recherches sur la toxicité de la colchicine. *C. R. Ac. Sc.* 104, 439, 1887.

89. Mangenot (G) : Effets de la colchicine sur la mitose dans les racines d'*Allium Cepa* et d'*Hyacinthus orientalis*. *C. R. Soc. biol.* 128, 501, 1938.

90. Mangenot (G) : Ebauches radicellaires et colchicine. *C. R. Soc. biol.* 128, 565, 1938.

91. Mangenot (G) : Hypertrophies des racines produites par la colchicine chez quelques plantes. *C. R. Soc. biol.* 128, 565, 1938.

91 *a*. Mangenot (G) : Effets cytotoxiques de quelques composés de l'arsenic pentavalent. *C. R. Ac. Sc.* 210, 412, 1940.

92. Martins (T) : Test rapide de l'hormone masculine : mitoses de la genitalia accessoire des mâles castrés. *C. R. Soc. biol.* 126, 131, 1937.

93. Matsumura (S) : Haploïdie et autotétraploïdie induites chez *Aegilops ovata*. *Bot. Mag. Tokyo*, 54, 404, 1940.

94. Mendes (A.-J.-T.) : Induced Polyploïdy by Treatment with colchicine. *Nature* 143, 299, 1939.

95. Mirov (N.-T.) : Traitement des graines de Pin par la colchicine. *J. Heredity* 30, 389, 1939.

96. Myers (W.-H.) : Production de la tétraploïdie par la colchicine dans le Raygrass vivace. *J. Heredity* 30, 499, 1939.

97. Nebel (B.-R.) : Mechanism of Polyploïdy through colchicine. *Nature* 140, 1101, 1937.

97 *a*. Nebel (B.-R.) : Colchicin and Acenaphtene as Polyploïding Agents *Nature* 142, 257, 1938.

98. Obaton (F- : Influence de la colchicine sur le développement de *Photobactérium phosphoreum*. *C. R. Ac. Sc.* 208, 1536, 1939.

99. Ogier (J) : Traité de chimie toxicologique, Paris 1899, Doin Edit.

100. Paff (G.-H.) : The action of Colchicin upon the 48 hr chick embryo. *Am. J. Anat.* 64, 331, 1939.

101. Piettre (L) : Action de la colchicine sur les végétaux. *C. R. Soc. biol.* 131, 1095, 1939.

102. Piettre (L) : Modifications obtenues par l'action directe de la colchicine sur les inflorescences des Crucifères et des fruits de Papavéracées. *C. R. Ac. Sc.* 211, 803, 1940.

103. Peyron (A), Poumeau (G), Delille et Lafay (B) : La tumeur de Shope du Lapin et sa stérilisation par la colchicine. *Bull. Assoc. Frse pour l'Et. du Ca* 26, 625, 1937.

104. Rasmusson (J) et Levan (A) : Betteraves sucrières tétraploïdes obtenues par traîtement à la colchicine. *Hereditas* 97, 1939.

105. Richaud et Hazard : Précis de thérapeutique et de pharmacologie. Paris 1935. Masson, Edit.

106. Rossbach : Pharmakologische Untersuchungen Bd. 11, 15 Würzburg, 1876.

107. Ruttle (M.-L.) et Nebel (B.-R.) : Résultats cytogénétiques obtenus avec la colchicine. *Biol. Zbl.* 59, 79, 1939.

108. Rybin (V.-A.) : Tétraploïdie colchicinique chez *Helianthus annus* L. *C. R. Ac. Sc. URSS*, 24, 368, 1939.

109. Simonet (M) : Sur l'hérédité des mutations tétraploïdes de Petunia obtenues après application de colchicine. *C. R. Ac. Sc.* 207, 1126, 1938.

110. Simonet (M) et Chopinet (R) : Apparition de mutations géantes et polyploïdes chez le Colza, la Pervenche et le Lin, après application de colchicine. *C. R. Ac. Sc.* 209, 238, 1939.

110 *a*. Simonet (M) et Guinochet (M) : Comparaison de l'action sur le Blé et le Lin de diverses substances provoquant des anomalies de la caryocinèse. *C. R. Ac. Sc.* 208, 1667, 1939.

111. Simonet (M), Chopinet (R) et Armenzoni (F) : Apparition de mutations tétraploïdes chez l'Aubergine, le Piment, le Rutabaga, le Soja, la Betterave et la Poire, après application de colchicine. *C. R. Ac. Sc.* 211, 18, 1940.

112. Smith (H.-H.) : Production de polyploïdie dans l'espèce *Nicotiana* et dans les espèces hybrides par traitement à la colchicine. *J. Heredity* 30, 291, 1939.

113. Solacolu (Th.) et Constantinesco (D.-M.) : Etude anatomique et cytologique des modifications provoquées par le mélange obtenu d'une substance organoformative et de colchicine. *C. R. Ac. Sc.* 207, 246, 1938.

114. Solacolu (Th.) et Constantinesco (M.-D.) : Action de la colchicine sur les tumeurs végétales provoquées par le *Bacillus tumefaciens*. *C. R. Soc. biol.* 130, 1168, 1939.

115. Straub (J) : La production de *Pisum sativum* polyploïde. *Ber. dtsch. bot. Ges.* 58, 430, 1940.

116. Tang (P.-S.) et Loo (W.-S.) : Polyploïdie induite par le traitement à la colchicine dans les graines de Soja, Pois, Blé et Riz. *Science N Y* 91, 222, 1940.

116 *a*. Tchakhotine (S) : Leucocytose et cancers spontanés, greffés et provoqués chimiquement par le 3-4 benzopyrène chez la Souris *C. R. Soc. biol.* 127, 415, 1938.

117. Thom (C) et Steinberg (R.-A.) : Mutations et reversions dans la reproductibilité d'*Aspergillus* avec nitrite, colchicine et d-lysine. *Science N Y* 91, 454, 1940.

118. Thompson (R) et Kosar (W.-F.) : Polyploïdie artificielle chez la Laitue par l'usage de la colchicine. *Proc. Am. Soc. Horti. Sci.* 36, 641, 1939

119. Vendendries (R) et Gavaudan (P) : Action de la colchicine sur quelques organismes inférieurs. *C. R. Ac. Sc.* 208, 1575, 1939.

120. Verne (J) et Soubiran (A) : De l'action de quelques substances biochimiques sur le métabolisme des lipides dans les cultures de tissus *in vitro*. *C. R. Soc. biol.* 130, 1232, 1939.

121. Verne (J) et Vilter (V) : Etude de l'action de la colchicine sur les mitoses des fibroblastes cultivés *in vitro*. *C. R. Soc. biol.* 133, 618, 1940.

122. Verne (J) et Vilter (V) : Mécanisme d'action de la colchicine employée en concentrations faibles sur l'évolution de la mitose dans les cultures de fibroblastes *in vitro*. *C. R. Soc. biol.* 133, 621, 1940.

123. Warmke (H.-E.) et Blakeslee (A.-F.) : Création de polyploïdie simple et multiple dans *Nicotiana* par le traitement à la colchicine. *J. Heredity* 30, 419, 1939.

124. Watermann (A.-J.) : Effect of colchicine on the developpement of the fish embryo, *oryzias latipes*, *Biol. Bull.* 78, 34, 1940.
125. Weichsel (G) : Polyploïdie provoquée par les moyens chimiques, en particulier par la colchicine, chez les Légumineuses. *Der Züchter* 12, 25, 1940.
126. Werner (G) : Recherches sur les possibilités d'obtention de plantes cultivées polyploïdes par action de la colchicine. *Der Züchter* 11, 57, 1939.
127. Werner (G) : Recherches cytologiques sur l'influence de la colchicine chez deux plantes à réaction différentes : Pois et Lin. *Biol. Zbl.* 60, 86, 1940.
128. Windaus et Krellwitz : Sur la constitution de la colchicine. *J. de Pharm. et Chim.* 13, 191, 1916.
129. Zeisel (S) und Stockert (K) : Uber den anscheinenden Kolloïd character des Colchicins und dessen Molekulargrösse. *Monatshefte Chem.* 34, 1327, 1915.

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DE LA COLCHICINE

130. Clark (W.-M.) : The determination of hydrogen ions. Williams et Wilkins Company Baltimore 1920.
131. Darmois : Sur les composés de l'acide malique et du cuivre. *C. R. Ac. Sc.* 178, 1981, 1924.
132. Gex (M) : Etude mathématique des systèmes dissociables divalents en solution aqueuse. *Arch. Phys. biol. X*, 257, 1933.
133. Gex (M) : Quelques propriétés physico-chimiques du naphtalène en fonction du pH. *C. R. Soc. Phys. biol.* 1938.
134. Gex (M) : Propriétés optiques du phénol. *Arch. Phys. biol.* XIII 194, 1936.
135. Gex (M) : Etude de l'absorption ultraviolette de l'acide lévulique en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.* X, 250, 1933.
136. Gex (M) et Boe (J) : Evolution du spectre de l'acide phénylpyruvique. *Arch. Phys. biol.* XIII, 361, 1936.
137. Gex (M) : Technique de l'électrode d'antimoine en différentiel pour la mesure des pH. *Arch. Phys. biol.* IX, 110, 1931.
138. Gompel et Henri : Absorption des rayons ultraviolets par les alcaloïdes du groupe de la morphine et par le phénanthrène. C. *R. Ac. Sc.* 157, 1913.
139. Grimbaum et Marchlewsky : Absorption des radiations ultravioletes par quelques substances organiques. Dérivés du phénanthrène et de l'indol. *Bull. Ac. Cracovie* A, 171, 1937.
140. Julien (J) : Contribution à l'étude du pouvoir rotatoire de quelques alcaloïdes en fonction du pH. *Thèse Pharmacie Strasbourg*, 1937.
141. Kolthoff (J.-M.) : Die Dissociationskonstante, das Löslichkeitsprodukt und die Titrierbarkeit von Alkaloiden. *Biochem Zeitsch.* 162, 289, 1925.
142. Kranig (J) : Sur les spectres d'absorption ultraviolette des solutions aqueuses des complexes oxaliques du Cobalt trivalent. *Arch. Phys. biol.* VII, 148, 1929.

143. Laet : L'identification médico-légale des alcaloïdes par la spectrographie. *Thèse Bruxelles* 1921. Larcier, Edit.

144. Laine (M) : Recherches expérimentales sur les spectres d'absorption des alcaloïdes dans l'ultraviolet. *Thèse Nancy* 1937. *Fac. Pharm.*

145. Lapp (C) : Les pouvoirs rotatoires des sels de quinine en solution aqueuse. *C. R. Ac. Sc.* 196, 970, 1933.

146. Lapp (C) : Nouvelle méthode de dosage polarimétrique de la quinine et de ses sels. *Ann. de Chim. anal.* 1933.

147. Lapp et Zalc (G) : La dispersion rotatoire de la spartéine en solution aqueuse. *C. R. Ac. Sc.* 198, 177, 1934.

148. Levy (A) : Contribution à l'étude du pouvoir rotatoire spécifique de la cocaïne et des dérivés de son noyau en fonction du pH. *Thèse Pharmacie, Strasbourg* 1936.

149. Liquier : Sur la dispersion rotatoire anormale des solutions acides de nicotine en relation avec la concentration en ions H. *C. R. Ac. Sc.* 179, 269, 1924.

150. Liquier : Etude sur le pouvoir rotatoire des solutions aqueuses des électrolytes en relation avec la concentration et l'activité des ions H. *Thèse* 5 *c.* n° 1086 A, Paris 1927, Masson.

151. Maury (J) : Contribution à l'étude spectrographique de l'absorption des rayons ultraviolets par les alcaloïdes et les glucosides. *Thèse Toulouse* 1937, *Fac. mixte Méd. et Pharm.*

152. Mayneord (W.-V.) et Roe (E.-M.) : The ultraviolet Absorption Spectra of some Complex Aromatic Hydrocarbons. *Proc. Roy, Soc. London A,* 152, 299, 1935.

153. Molnar (J) : Recherches spectrales et physico-chimiques sur les phénols nitrés. *Thèse Sc. Paris* 1936.

154. Nernst : Traité de chimie générale. 2e édition française. J. Hermann, Paris 1923.

155. Schuhler (H) : Sur les propriétés spectrales de l'acide salicylique en fonction du pH. *C. R. Ac. Sc.* 204, 1422, 1937.

156. Siegler-Soru (E) : Le spectre ultraviolet de l'acide nitrique et des nitrates en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.* V, 237, 1927.

157. Steiner : Etude spectrographique des alcaloïdes végétaux. *Bull. Soc. Chim.* IV, 275, 1924.

158. Uemura (T) : Absorption ultraviolette, en fonction du pH, de quelques composés oxyazoïques. *Arch. Phys. biol.* IX, 29, 1931.

159. Vellinger (E) : Le pouvoir rotatoire des corps organiques en fonction du pH : la pilocarpine, l'acide aspartique. *Arch. Phys. biol.* V, 37, 1926.

160. Vellinger (E) : Le pouvoir rotatoire des corps en fonction du pH : la glucosamine. *C. R. Ac. Sc.* 180, 1926.

161. Vellinger (E) : Le pouvoir rotatoire des corps organiques en fonction du pH : l'acide malique. *C. R. Ac. Sc.* 184, 94, 1927.

162. Vles (F) : La technique de spectrophotométrie ultraviolette. *Arch. Phys. biol.* IV, 221, 1925.

163. Vles (F) : Notes sur la mesure spectrophotométrique du pH. *Arch. Phys. biol.* IV, 285, 1925.

164. Vles (F) : Notes sur l'électrode d'antimoine. Montage pratique en différentiel. *Arch. Phys. biol.* VI, 92, 1927.
165. Vles (F) : Précis de Chimie physique à l'usage des étudiants en médecine. Vigot, Paris 1929.
166. Vles (F) : Spectrographie et spectrophotométrie ultraviolettes d'absorption avec le dispositif II. *Arch. Phys. biol.* XI, 1933.
167. Vles (F) et Frangopol (C) : Spectre ultraviolet du pyrène. *Arch. Phys. biol.* X, 250, 1933.
168. Vles (F) : Le problème de la stabilité moléculaire en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.* XIV, 281, 1937.
169. Vles (F) et Gex (M) : L'absorption ultraviolette, en fonction du pH, de quelques acides organiques envisagés à la manière d'indicateurs ultraviolets. *Arch. Phys. biol.* V., 62, 1926.
170. Vles (F) et Gex (M) : Le comportement du benzène en présence de solutions aqueuses : l'absorption ultraviolette en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.* V, 78, 1926.
171. Vles (F) et Gex (M) : Sur les modifications spectrales des corps organiques dépendant du pH et sur la représentation mathématique des fonctions qui relient les rapports d'absorption du pH. *Arch. Phys. biol.* V, 78, 1926.
172. Vles (F) et Ruppol (E) : Notes sur le spectre d'absorption ultraviolet de la cocaïne, en fonction du pH. *Arch. Phys. biol.* VII, 102, 1929.
173. Vles (F) et Simchen (A) : Notes sur la structure spectrale du permenganate de potassium. *Arch. Phys. biol.* X, 21, 1932.
174. Vles (F) et Vellinger (E) : Présentation d'une forme pratique d'électrode d'hydrogène. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 37, 771, 1925.
175. Vles (F) et Vellinger (E) : Recherches sur les propriétés optiques de la gélatine. *Arch. Phys. biol.* V, 5, 1926.
176. Vles (F) et Vellinger (E) : Le pouvoir rotatoire des corps organiques en fonction du pH : l'acide tartrique. *Arch. Phys. biol.* V, 31, 1926.
177. Vles (J.-C.) : Propriétés physico-chimiques de l'acide désoxycholique. *Arch. Phys. biol.* XV, 211, 1939.
178. Weisse et Levy : Détermination de la constante de dissociation de quelques alcaloïdes. *J. Chim. Phys.* XIV, 261, 1916.

TABLE DES MATIERES

Préface 9
Introduction 11

PREMIERE PARTIE

Etude biologique de la colchicine 13
I. — Nature chimique 13
II. — Toxicité 15
III. — Origine de la toxicité 16
IV. — Propriétés pharmacodynamiques 17
V. — Action de la colchicine sur les tissus 20
VI. — Strophosomie. — Polyploïdie 22
VII. — Applications de la réaction colchicinique 23
VIII. — Mode d'action 25
IX. — Conclusion 26

DEUXIEME PARTIE

Etude physicochimique de la colchicine 27
1. — Territoire de stabilité des molécules dans l'échelle des pH 27
2. — Etude électrochimique de la colchicine 30
I. — Techniques électrochimiques 30
II. — Courbe des coefficients-tampon de la colchicine. 32
3. — Etude spectrale de la colchicine 34
I. — Techniques spectrophotométriques 34
II. — Spectre ultraviolet de la colchicine 37
III. — Variation de l'absorption ultraviolette de la colchicine en fonction de pH 42
IV. — Evolution de l'absorption ultraviolette de la colchicine avec le temps 51

TROISIEME PARTIE

Données physicochimiques tirées de l'étude électrochimique et spectrale de la colchicine. — Confrontation et interprétation des résultats . 55
1. — Comparaison entre les spectres ultraviolets de la colchicine, ceux du phénanthrène et des alcaloïdes du groupe de la morphine 56
I. — Différences spectrales entre la colchicine et les alcaloïdes du groupe de la morphine 56
II. — Analogies spectrales entre la colchicine, le phénanthrène et ses dérivés 58
2. — Interprétation de la courbe de neutralisation et du spectre ultraviolet de la colchicine 68
3. — Relations entre les propriétés spectrales de la colchicine et celles des carbures cancérigènes 75
Conclusion 79
Bibliographie 81

IMPRIMERIES MONT-LOUIS
Clermont-Ferrand - Paris
S. 4112 (150). — 30-6-42